

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 453**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 473/32 (2006.01)

C07D 473/40 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2005 E 05797944 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **11.07.2007 EP 1805181**

54 Título: **Derivados purina para uso como agonistas del receptor adenosina A-2A**

30 Prioridad:

22.10.2004 GB 0423551

15.07.2005 GB 0514619

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.01.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FAIRHURST, ROBIN, ALEC;
TAYLOR, ROGER, JOHN y
SINGH, PAUL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 453 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).

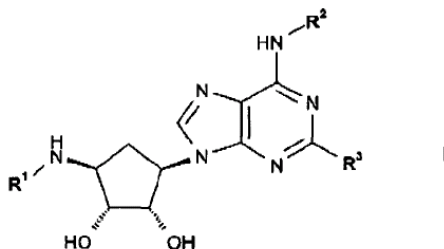
DESCRIPCIÓN

Derivados Purina para Uso como Agonistas del Receptor Adenosina A-2A

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

5 M. Cowart et al., Journal de Organic Chemistry, vol. 64(7), 1999, página 2240-2249, describe análogos de adenosina carbocíclicos 4'-amino sustituidos como inhibidores de quinasa adenosina.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I



en forma de sal o libre, en donde

10 R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , $-SO_2$ -alquilo C_1-C_8 , aralquilcarbonilo C_7-C_{14} o $-C(=O)-C(=O)-NH$ -alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por R^4 ;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por arilo C_6-C_{10} ;

R^3 es halo o alquilo C_2-C_8 ,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por amino, o R^3 es alquilamino C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C_6-C_{10} o por R^5 ,

15 o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido por amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es $-NH-R^6$ opcionalmente sustituido $-NH-C(=O)-NH-R^7$,

o R^3 es alquilaminocarbonilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por $-NH-C(=O)-NH-R^8$;

20 R^4 , R^5 y R^6 son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por alquilo C_1-C_8 ; y

25 R^7 y R^8 son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por halo, alquilo C_1-C_8 , alquilsulfonilo C_1-C_8 , o un anillo 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.

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

"Opcionalmente sustituido" significa el grupo denominado que se puede sustituir en una o más posiciones, preferiblemente uno o dos posiciones, mediante uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados adelante.

30 "Halo" o "halógeno" como se utiliza aquí puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente halo es cloro. Cuando R^3 es halo es preferiblemente cloro. Cuando R^3 es R^6 sustituido por $-NH-C(=O)-NH-R^7$, en donde R^7 es un anillo 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 sustituido por halo, que el anillo heterocíclico se sustituye en dos posiciones por cloro.

- 5 "alquilo C₁-C₈" como se utiliza aquí denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente alquilo C₁-C₈ es alquilo C₁-C₆. Cuando R² es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀, R² es preferiblemente alquilo C₁-C₆ no sustituido, especialmente pentilo o hexilo, más especialmente -CH(C₂H₅)₂ o -CH₂CH₂C(CH₃)₃, o R² es alquilo C₁-C₅ sustituido por arilo C₆-C₁₀, especialmente alquilo C₂-C₅ (más especialmente pentilo) sustituido en una posición por naftilo o en dos posiciones por fenilo.
- "alquenilo C₂-C₈" como se utiliza aquí denota cadenas de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen 2 a 8 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Preferiblemente alquenilo C₂-C₈ es alquenilo C₂-C₄.
- 10 "alquinilo C₂-C₈" como se utiliza aquí denota cadenas de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen 2 a 8 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono y opcionalmente uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Preferiblemente alquinilo C₂-C₈ es alquinilo C₂-C₆. Cuando R³ es alquinilo C₂-C₈ es preferiblemente alquinilo C₂-C₆, especialmente hexinilo, más especialmente -C≡C-C₄H₉.
- "alcoxi C₁-C₈" como se utiliza aquí denota alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.
- 15 "cicloalquilo C₃-C₈" como se utiliza aquí denota cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir por uno o más, usualmente uno o dos, uno o más enlaces dobles de carbono-carbono. Preferiblemente alquinilo C₂-C₈ es alquinilo C₂-C₆. Cuando R³ es alquinilo C₂-C₈ es preferiblemente alquinilo C₂-C₆, especialmente hexinilo, más especialmente -C≡CC₄H₉; dado que cuando R¹ y R² son hidrógeno, R³ es diferente a hidrógeno.
- 20 "alcoxi C₁-C₈" como se utiliza aquí denota alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono. Preferiblemente alcoxi C₁-C₈ es alcoxi C₁-C₄.
- 25 "cicloalquilo C₃-C₈" como se utiliza aquí denota cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un 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. Preferiblemente "cicloalquilo C₃-C₈" es cicloalquilo C₃-C₆. Cuando R³ es amino sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ es preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆, más especialmente ciclohexilo.
- 30 "alquilamino C₁-C₈" y "di(alquil 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. Preferiblemente alquilamino C₁-C₈ y di(alquil C₁-C₈)amino son respectivamente alquilamino C₁-C₄ y di(alquil C₁-C₄)amino. Cuando R³ es opcionalmente sustituido por alquilamino C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈ es preferiblemente alquilamino C₁-C₄, especialmente etilamino o propilamino.
- 35 "alquilcarbonilo C₁-C₈" y "alcoxicarbonilo 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. Preferiblemente alquilcarbonilo C₁-C₈ y alcoxicarbonilo C₁-C₈ son alquilcarbonilo C₁-C₄ y alcoxicarbonilo C₁-C₄ respectivamente.
- 40 "cicloalquilcarbonilo C₃-C₈" como se utiliza aquí denota cicloalquilo C₃-C₈ como se definió aquí anteriormente unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Preferiblemente cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ es cicloalquilcarbonilo C₃-C₅. Cuando R¹ es cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, es preferiblemente cicloalquilcarbonilo C₃-C₅, especialmente ciclopropilcarbonilo o ciclobutilcarbonilo.
- "cicloalquilamino C₃-C₈" como se utiliza aquí denota cicloalquilo C₃-C₈ como se definió aquí anteriormente unido por un átomo de carbono al átomo de nitrógeno de un grupo amino. Preferiblemente cicloalquilamino C₃-C₈ es cicloalquilamino C₃-C₅.
- 45 "arilo C₆-C₁₀" como se utiliza aquí denota un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene 6 a 10 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico tal como fenilo o un grupo bicíclico tal como naftilo. Preferiblemente arilo C₆-C₁₀ es fenilo o naftilo. Cuando R² es alquilo C₁-C₈ sustituido por arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ es preferiblemente fenilo o naftilo.
- 50 "aralquilo C₇-C₁₄" como se utiliza aquí denota alquilo, por ejemplo alquilo C₁-C₄ como se definió aquí anteriormente, sustituido por arilo C₆-C₁₀ como se definió aquí anteriormente. Preferiblemente aralquilo C₇-C₁₄ es aralquilo C₇-C₁₀ tal como fenil-alquilo C₁-C₄, especialmente bencilo.

"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. Preferiblemente alquilaminocarbonilo C₁-C₈ y cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₈ son alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₈ respectivamente. Cuando R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ es preferiblemente alquilaminocarbonilo C₁-C₃, especialmente propilaminocarbonilo.

"arilcarbonilo C₆-C₁₀" y "arilquicarbonilo C₇-C₁₄" como se utiliza aquí denota arilo C₆-C₁₀ y arilquilo C₇-C₁₄ respectivamente como se definió aquí anteriormente unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Preferiblemente arilcarbonilo C₆-C₁₀ y arilquicarbonilo C₇-C₁₄ son arilcarbonilo C₆-C₈ y arilquicarbonilo C₇-C₁₀ respectivamente. Cuando R¹ es aralquicarbonilo C₇-C₁₄ es preferiblemente aralquicarbonilo C₇-C₁₀, especialmente bencilcarbonilo es decir fenilacetamido.

"anillo heterocíclico 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, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, morfolino, triazina, oxazina o tiazol. Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperazina, pirrolidina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, piridina, piperidina, pirazina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol y azetidina. El anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se puede sustituir o se puede sustituir en una o más posiciones, preferiblemente una o dos posiciones, por halo, ciano, oxo, hidroxí, carboxi, amino, nitro, alquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido en una o más posiciones, preferiblemente una o dos posiciones, por aminocarbonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen metilo, etilo, d propilo y amino. Cuando R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por R⁵, R⁵ es preferiblemente imidazolilo no sustituido, piperidinilo no sustituido, o imidazolilo sustituido en una posición por alquilo C₁-C₃. Cuando R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁷, R⁶ es preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo y, en donde es relevante, R⁷ es preferiblemente tiofenilo no sustituido, piridinilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, piridinilo disustituido por cloro, piperazinilo sustituido. A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "que comprende", o variaciones tal como "comprende" o "que comprenden", se entenderá que implica la inclusión de 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.

Los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula I en forma de sal o libre incluyen aquellos en donde

R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄, cicloalquilcarbonilo C₃-C₅, -SO₂alquilo C₁-C₄, aralquicarbonilo C₇-C₁₀ o -C(=O)-C(=O)-NHalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por R⁴;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₅ sustituido en una posición por arilo C₆-C₁₀;

R³ es halo o alquinilo C₂-C₆,

o R³ es amino opcionalmente sustituido en una posición por cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido en una posición por amino,

o R³ es alquilamino C₁-C₄ sustituido en una o dos posiciones por hidroxí, fenilo o por R⁵,

o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido en una posición por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido en una posición por -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ sustituido en una posición por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en una posición por alquilo C₁-C₄; y

R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en una o dos posiciones por halo, alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, o un anillo heterocíclico N de 5 o 6 miembros.

Los compuestos preferidos de la Fórmula I en forma de sal o libre incluyen aquellos en donde

ES 2 394 453 T3

R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, -SO₂-alquilo C₁-C₈, aralquilcarbonilo C₇-C₁₄ o -C(=O)-C(=O)-NHalquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

R³ es halo o alquinilo C₂-C₈,

5 o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,

o R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxí, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵,

o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

10 R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente un anillo 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; y

R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por un anillo 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.

15

Los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula I en forma de sal o libre incluyen aquellos en donde

R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄, cicloalquilcarbonilo C₃-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₄, aralquilcarbonilo C₇-C₁₀ o -C(=O)-C(=O)-NHalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

20 R³ es halo o alquinilo C₂-C₅,

o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,

o R³ es alquilamino C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxí, arilo C₆-C₈ o por R⁵,

o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁷,

25 o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente un anillo 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; y

R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por un anillo 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.

30

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la Fórmula I son aquellos descritos adelante en los Ejemplos.

35 Los compuestos representados por la Fórmula I son capaces de formar sales de adición ácidas, particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto de la Fórmula I incluyen aquellos de ácidos inorgánicos, por ejemplo,

R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, -SO₂-alquilo C₁-C₈, aralquilcarbonilo C₇-C₁₄ o -C(=O)-C(=O)-NHalquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

R³ es halo o alquilo C₂-C₈,

o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,

o R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵,

5 o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente un anillo 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; y

10 R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por un anillo 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.

Los compuestos especialmente preferidos de la Fórmula I en forma de sal o libre incluyen aquellos en donde

15 R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄, cicloalquilcarbonilo C₃-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₄, aralquilcarbonilo C₇-C₁₀ o -C(=O)-C(=O)-NHalquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

R³ es halo o alquilo C₂-C₅,

o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,

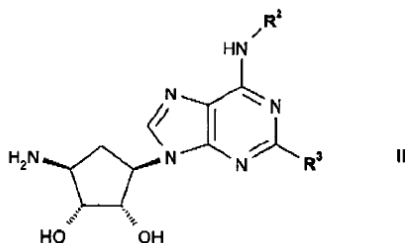
20 o R³ es alquilamino C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C₆-C₈ o por R⁵,

o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

25 R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente un anillo 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; y R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por un anillo 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.

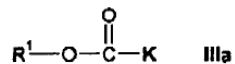


30

en donde R² y R³ son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la Fórmula III

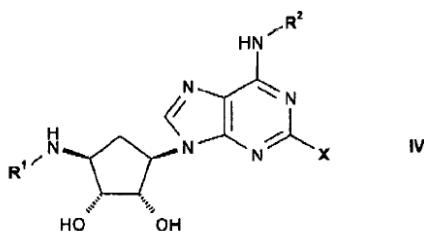


o la Fórmula IIIa

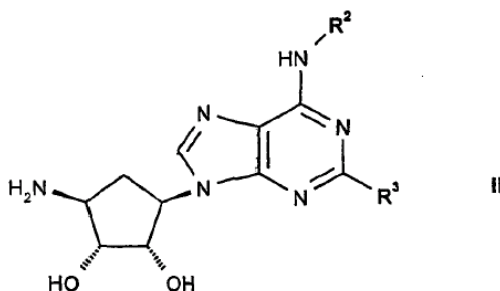
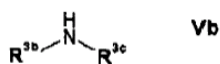


5 en donde R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ o aralquilcarbonilo C₇-C₁₄, X^a es un grupo saliente y K es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, en la presencia de una base;

(B) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es amino sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino o R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵, o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV



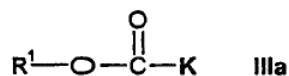
10 en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente y X es halo, con un compuesto de la Fórmula Va o la Fórmula Vb



en donde R² y R³ son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la Fórmula III

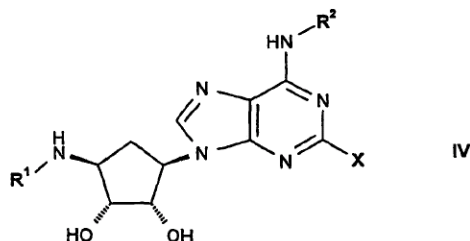


o la Fórmula IIIa

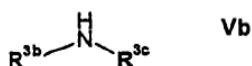


en donde R¹ es hidrógeno, alquilcarbonilo C₁-C₈, cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ o aralquilcarbonilo C₇-C₁₄, X^a es un grupo saliente y K es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈, en la presencia de una base;

(B) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es amino sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino o R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵, o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV

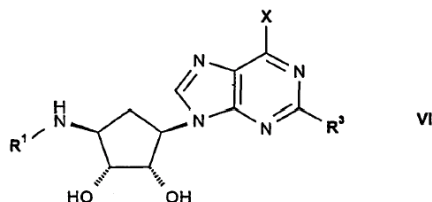


5 en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente y X es halo, con un compuesto de la Fórmula Va o la Fórmula Vb



10 en donde R^{3a} es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino o R³ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵, en donde R⁵ es como se definió aquí anteriormente, y R^{3b} y R^{3c} juntos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno y es amino opcionalmente sustituido o -NH-C(=O)-NH-R⁷, en donde R⁷ es como se definió aquí anteriormente;

(C) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VI

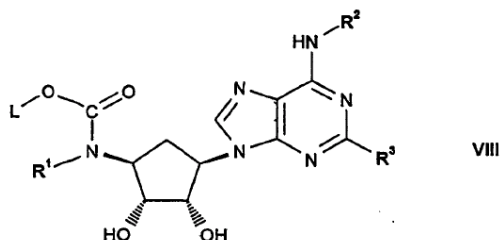


15 en donde R¹ y R³ son como se definió aquí anteriormente y X es halo, con un compuesto de la Fórmula VII



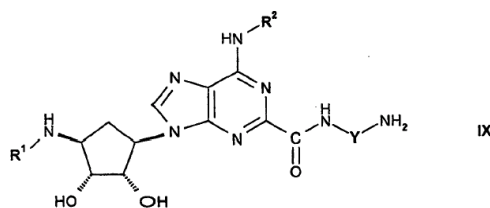
en donde R² es como se definió aquí anteriormente, en la presencia de una base;

(D) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, desproteger un compuesto de la Fórmula VIII

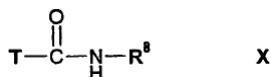


20 en donde R¹, R² y R³ son como se definió aquí anteriormente y L es alquilo C₁-C₈;

(E) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ o cicloalquilaminocarbonilo C₃-C₈ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸, en donde R⁸ es como se definió aquí anteriormente, hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX



en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente y Y es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈ en la presencia de una base, con un compuesto de la Fórmula X



5 o un compuesto de la Fórmula XI



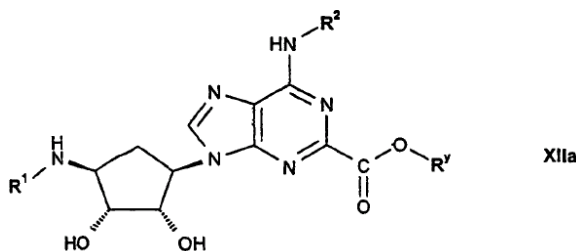
en donde T es ariloxi C₆-C₁₀ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y R⁸ es como se definió aquí anteriormente;

10 (F) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquínilo C₂-C₈, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la Fórmula XII

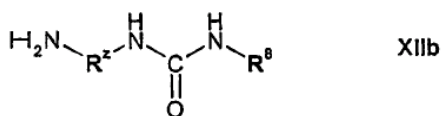


en donde R^x es alquilo C₁-C₈, en la presencia de una base y un catalizador;

15 (G) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁸, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIa



en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente y R^y es alquilo C₁-C₈, opcionalmente en la presencia de una base, con un compuesto de la Fórmula XIIb

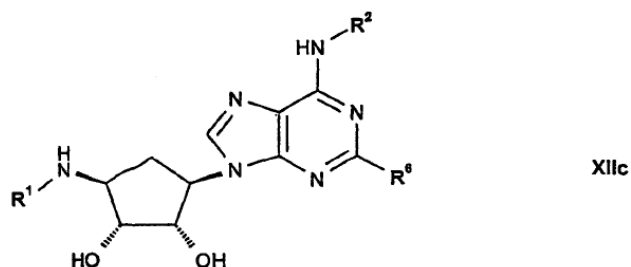


20

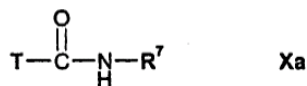
en donde R^z es alquilo C₁-C₈ y -NH-C(=O)-NH-R⁸ es como se definió aquí anteriormente; o

(H) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸, en donde R⁸ es un anillo 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, cuyo anillo se sustituye por alquilsulfonilo C₁-C₈, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸, en donde R⁸ es un anillo 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 con un agente sulfonilante en la presencia de una base;

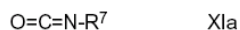
(I) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es R^6 sustituido por $-NH-C(=O)-NH-R^7$, en donde R^7 es como se definió aquí anteriormente, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIc



5 en donde R^1 y R^2 son como se definió aquí anteriormente y R^6 es un anillo 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, sustituido en una posición por amino, con un compuesto de la Fórmula Xa

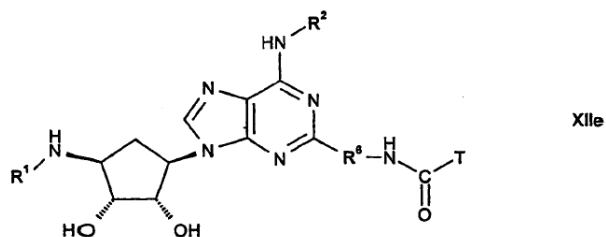
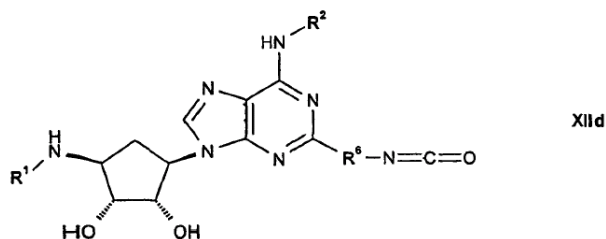


o un compuesto de la Fórmula Xla

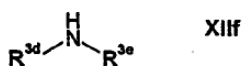


10 en donde T es ariloxi C_6-C_{10} o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y R^8 es como se definió aquí anteriormente;

15 (J) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es R^6 sustituido por $-NH-C(=O)-NH-R^7$, en donde R^7 es como se definió aquí anteriormente, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIId o XIIe o una forma protegida del mismo



en donde R^1 , R^2 son R^6 son como se definió aquí anteriormente y T es ariloxi C_6-C_{10} o un anillo 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, con un compuesto de la Fórmula XIIIf



5 y R^{3d} y R^{3e} juntos forman un anillo heterocíclico N de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por halo, ciano, oxo, hidroxí, carboxi, amino, nitro, alquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, o un anillo 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; o

10 (K) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es R⁶ sustituido por- NH-C(=O) -NH-R⁷, en donde R⁷ es como se definió aquí anteriormente, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIId o XIle, en donde R¹, R² son R⁶ son como se definió aquí anteriormente y T es ariloxi C₆-C₁₀ o un anillo 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, con un compuesto de la Fórmula XIlg



en donde R⁷ es como se definió aquí anteriormente; y

15 (ii) retirar cualesquier grupos protectores y recuperar el compuesto resultante de la Fórmula Ia en forma de sal o libre.

La variante de proceso (A) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas con haluros ácidos, anhídridos ácidos o anhídridos mezclados por ejemplo anhídridos carboxílicos y carbónicos (o derivados que forman amida de los mismos tal como ácidos carboxílicos) o haluros de sulfonilo por ejemplo haluros mesilo, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. El grupo saliente puede ser cualquier grupo saliente adecuado, por ejemplo halo, -SO₂-alquilo C₁-C₈ o -SO₂-C₆-C₁₀-arilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano (THF), en la presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina (DIPEA). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 10° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

25 La variante de proceso (B) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar haluros, especialmente haluros aromáticos, con aminas, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo diclorobenceno, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o N-metil-pirrolidona (NMP) o mezclas de los mismos opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como yoduro de sodio, y una base, tal como trietilamina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 100° C a 250° C, preferiblemente entre 120° C a 220° C, especialmente aproximadamente 170° C, por ejemplo mediante calentamiento con radiación por microondas.

35 La variante de proceso (C) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar haluros con aminas, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, preferiblemente en una atmósfera inerte, por ejemplo argón, opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 70° C, preferiblemente entre 40° C a 60° C, especialmente aproximadamente 50° C.

40 La variante de proceso (D) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para dividir enlaces de éster, por ejemplo utilizando un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano (DCM). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

45 La variante de proceso (E) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas con acil-imidazoles o isocianatos, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos T en la Fórmula X es preferiblemente imidazolilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tolueno y/o alcohol isopropílico. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

50 La variante de proceso (F) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar haluros con alquinos, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. El catalizador es preferiblemente un catalizador de paladio (junto con una sal CuI) y la base es preferiblemente butilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como dimetilformamida (DMF). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 40° C a 200° C, preferiblemente 80° C a 160° C, especialmente aproximadamente 120° C.

La variante de proceso (G) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar alquil ésteres de ácido carboxílico con aminas, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. La base es preferiblemente imidazol. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como 1,2-dicloroetano, iso-propanol o una mezcla de los mismos. Las temperaturas de reacción adecuadas son de temperatura ambiente a 250° C, preferiblemente 50° C a 100° C.

La variante de proceso (H) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para sulfonilar heterociclos, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. El agente sulfonilante es preferiblemente un alquilsulfonilhaluro, por ejemplo cloruro de mesilo. La base es preferiblemente trietilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como dimetilformamida (DMF), preferiblemente en una atmósfera inerte. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

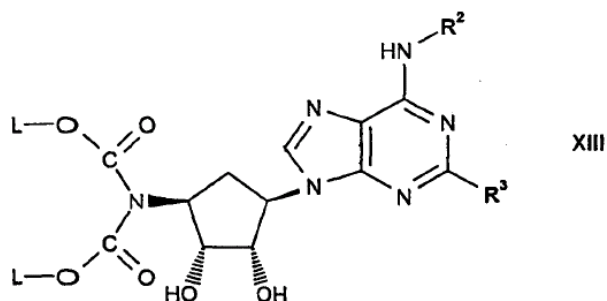
La variante de proceso (I) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas con acil-imidazoles, isocianatos o arilcarbamatos, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. T en la Fórmula X es preferiblemente imidazolil. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano o N-metilpirrolidona (NMP), preferiblemente en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina. Cuando la amina se hace reaccionar con un acil-imidazol o esocianatos en temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente. Cuando la amina se hace reaccionar con un arilcarbamato, por ejemplo fenil carbamato, las temperaturas de reacción adecuadas son de temperatura ambiente a 120° C, preferiblemente 80° C a 110° C, especialmente aproximadamente 110° C.

La variante de proceso (J) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar N-heterociclos con acil-imidazoles, isocianatos o arilcarbamatos, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. T en la Fórmula XII es preferiblemente imidazolilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano o N-metilpirrolidona (NMP). Cuando el N-heterociclo se hace reaccionar con un acil-imidazol o esocianatos y las temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente. Cuando el N-heterociclo se hace reaccionar con un arilcarbamato, por ejemplo fenil carbamato, las temperaturas de reacción adecuadas son de temperatura ambiente a 120° C, preferiblemente 80° C a 110° C, especialmente aproximadamente 110° C.

La variante de proceso (K) se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas con acil-imidazoles, isocianatos o arilcarbamatos, o análogamente como se describe adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Cuando la amina se hace reaccionar con un acil-imidazol o esocianatos las temperaturas de reacción adecuadas son de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente. Cuando la amina se hace reaccionar con un arilcarbamato, por ejemplo fenilo carbamato, las temperaturas de reacción adecuadas son de temperatura ambiente a 120° C, preferiblemente 80° C a 110° C, especialmente aproximadamente 110° C.

Cuando se hace referencia aquí a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por hidrógeno.

Los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar al desproteger un compuesto de la Fórmula XIII



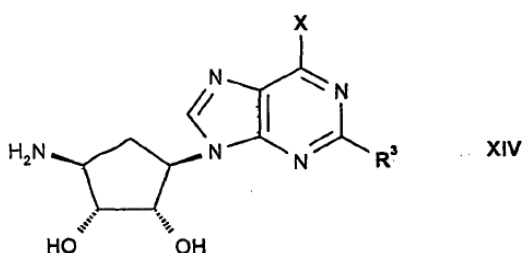
en donde R² y R³ son como se definió aquí anteriormente, y cada L es alquilo C₁-C₈, utilizando los procedimientos conocidos para dividir enlaces de éster, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo utilizando un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético. Cada L es preferiblemente t-butilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula III o IIIa están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

5 Los compuestos de la Fórmula IV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II en donde R^3 es halo, con un compuesto de la Fórmula III o IIIa en donde R^1 es como se definió aquí anteriormente, X es un grupo saliente, preferiblemente halo, y K es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , en la presencia de una base, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. La base es preferiblemente diisopropiletilamina. Las temperaturas de reacción adecuadas de $0^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente temperatura ambiente.

10 Los compuestos de la Fórmula Va o la Fórmula Vb están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

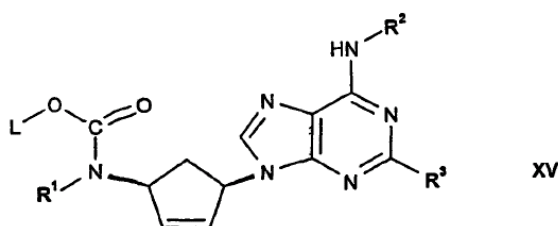
Los compuestos de la Fórmula VI se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIV



15 en donde R^3 es como se definió aquí anteriormente y X es halo, con un compuesto de la Fórmula III o IIIa, en donde R^1 es como se definió aquí anteriormente, X es un grupo saliente, preferiblemente halo, y K es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , en la presencia de una base, en donde R^1 es como se definió aquí anteriormente y X es halo, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, preferiblemente en la presencia de una base, por ejemplo diisopropiletilamina. Las temperaturas de reacción adecuadas de $0^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente temperatura ambiente.

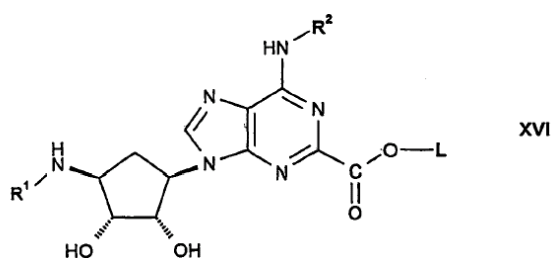
Los compuestos de la Fórmula VII están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

25 Los compuestos de la Fórmula VIII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XV

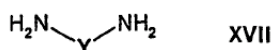


30 en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y L es alquilo C_1-C_8 , con un agente dihidroxilante, tal como tetróxido de osmio (OsO_4), en una cantidad estequiométrica o una cantidad catalítica, preferiblemente junto con un re-oxidante, tal como N-óxido N-metilmorfolino (NMO), o alternativamente utilizando AD-mix- α o AD-mix- β , o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. L es preferiblemente t-butilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo THF. Las temperaturas de reacción adecuadas de $0^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula IX se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XVI



en donde R¹ y R² son como se definió aquí anteriormente y L es alquilo C₁-C₈, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula XVII



5 en donde Y es alquilo C₁-C₈ o cicloalquilo C₃-C₈, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Las temperaturas de reacción adecuadas de 80° C a 130° C, preferiblemente 90° C a 120° C temperatura ambiente, especialmente aproximadamente 105° C.

10 Los compuestos de la Fórmula X, Xa, XI o XIa están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

Los compuestos de la Fórmula XII están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

15 Los compuestos de la Fórmula XIIa se pueden preparar utilizando los procesos descritos aquí para preparar compuestos de la Fórmula XVI, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

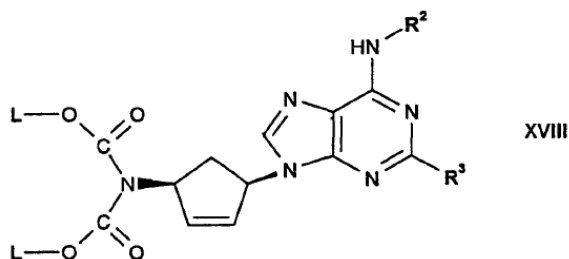
Los compuestos de la Fórmula XIIb están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

20 Los compuestos de la Fórmula XIIc se pueden preparar utilizando un proceso descrito aquí para preparar compuestos de la Fórmula I cuando R³ es R⁶, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

Los compuestos de la Fórmula XIIId o XIIe se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde R³ es R⁶ sustituido por amino, con un agente acilante adecuado, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

25 Los compuestos de la Fórmula XIIf de XIIg están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

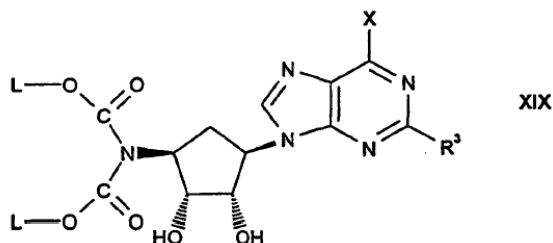
Los compuestos de la Fórmula XIII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XVIII



30 en donde R² y R³ son como se definió aquí anteriormente, y cada L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, con un agente hidroxilatante, tal como tetróxido de osmio (OsO₄), en una cantidad estequiométrica o una cantidad catalítica, preferiblemente junto con un re-oxidante, tal como N-óxido N-metilmorfolino (NMO), o alternativamente utilizando AD-mix-α o AD-mix-β, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. L1 y L2 son preferiblemente t-butilo.

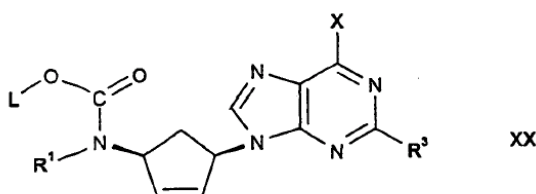
La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XIV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIX



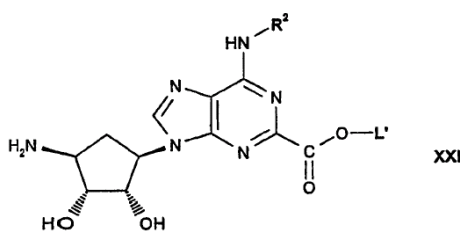
- 5 en donde R³ y X son como se definió aquí anteriormente, y cada L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, con un ácido orgánico fuerte, tal como ácido trifluoroacético, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Cada L es preferiblemente t-butilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XX



- 10 en donde R³ es como se definió aquí anteriormente, X es halo y L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, con un compuesto de la Fórmula VII, en donde R² es como se definió aquí anteriormente, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, preferiblemente en una atmósfera inerte, por ejemplo en argón. Las temperaturas de reacción adecuadas de 30° C a 70° C, preferiblemente de 40° C a 60° C, especialmente aproximadamente 50° C.

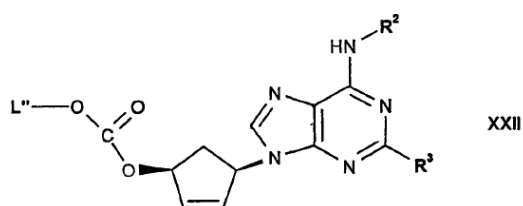
Los compuestos de XVI se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXI



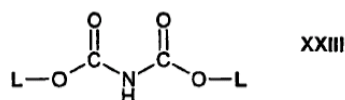
- 20 en donde R² es como se definió aquí anteriormente y L' es alquilo C₁-C₈ o bencilo pero preferiblemente metilo, con un compuesto de la Fórmula III o IIIa, en donde R¹ es como se definió aquí anteriormente, X es un grupo saliente, preferiblemente halo, y K es hidrógeno o alquilo C₁-C₈, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, preferiblemente en la presencia de una base, por ejemplo diisopropiltilamina. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

- 25 Los compuestos de la Fórmula XVII están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

Los compuestos de la Fórmula XVIII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXII

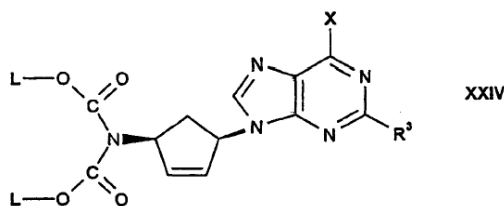


en donde R² y R³ son como se definió aquí anteriormente, y L'' es alquilo C₁-C₈ preferiblemente metilo o etilo, con un compuesto de la Fórmula XXIII



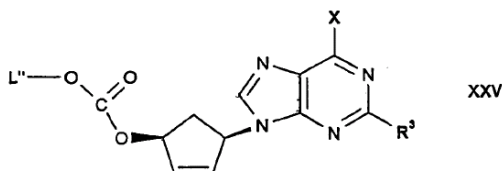
5 en donde cada L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, preferiblemente bencilo, y preferiblemente en la presencia de un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis(trifenilfosfino)paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente cada L es t-butilo o bencilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente
10 temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XIX se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXIV

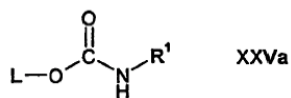


15 en donde R³ y X son como se definió aquí anteriormente, y cada L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, con un agente hidroxilatante, tal como tetróxido de osmio (OsO₄), en una cantidad estequiométrica o una cantidad catalítica, preferiblemente junto con un re-oxidante, tal como N-óxido N-metilmorfolino (NMO), o alternativamente utilizando AD-mix-α o AD-mix-β, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Cada L es preferiblemente t-butilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XX se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXV



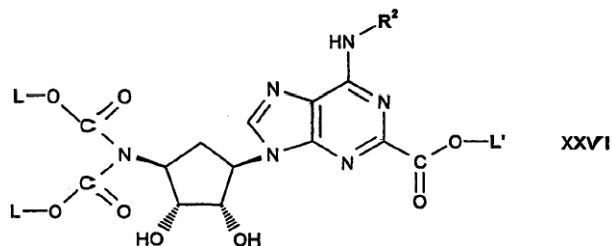
20 en donde R³ es como se definió aquí anteriormente, y L'' es alquilo C₁-C₈, con un compuesto de la Fórmula XXVa



25 en donde R¹ es como se definió aquí anteriormente, y L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, preferiblemente en la presencia de un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis(trifenilfosfino)paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente L es t-butilo o bencilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo

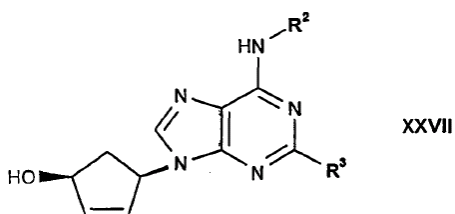
tetrahidrofurano desoxigenado. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de XXI se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXVI



- 5 en donde R² es como se definió aquí anteriormente, cada L es alquilo C₁-C₈ o bencilo y L' es alquilo C₁-C₄, se hace reaccionar con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico utilizando los procedimientos conocidos para dividir los enlaces de éster, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente cada L es t-butilo o bencilo y La es metilo o etilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo dioxano. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.
- 10

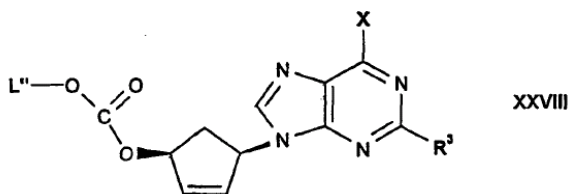
Los compuestos de la Fórmula XXII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXVII



- 15 en donde R² y R³ son como se definió aquí anteriormente, con un agente acilante tal como un alquil éster de ácido carboxílico, por ejemplo 3-oxi-benzotriazol -1- etil éster de ácido carboxílico, en la presencia de una base, tal como diisopropilamina, y un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo THF desoxigenado. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

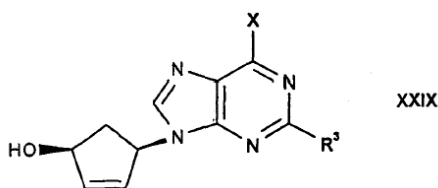
- 20 Los compuestos de la Fórmula XXIII están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

Los compuestos de la Fórmula XXIV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXVIII



- 25 en donde R³ y X son como se definió aquí anteriormente, y L'' es alquilo C₁-C₈, con un compuesto de la Fórmula XXIII en donde cada L es alquilo C₁-C₈ o bencilo, preferiblemente en la presencia de un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis(trifenilfosfina) paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente cada L es t-butilo o bencilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

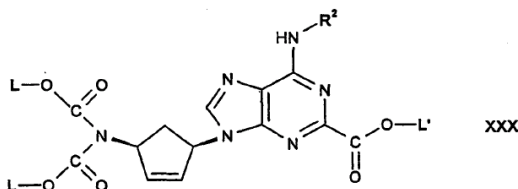
- 30 Los compuestos de la Fórmula XXV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXIX



XXIX

en donde R^3 y X son como se definió aquí anteriormente, con un agente acilante tal como a carboxílico alquil C_1-C_8 éster de ácido, por ejemplo etil éster de ácido 3-oxi-benzotriazol -1-carboxílico, en la presencia de una base, tal como diisopropilamina, y un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado. Las temperaturas de reacción adecuadas de $0^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula XXVa están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, por ejemplo como se describe por Ken-ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

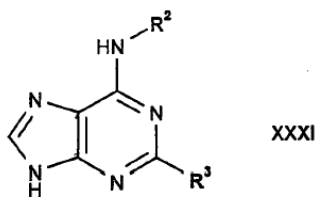
Los compuestos de XXVI se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXX



XXX

en donde R^2 es como se definió aquí anteriormente, cada L es alquilo C_1-C_8 y L' es alquilo C_1-C_4 o bencilo, preferiblemente bencilo, se hace reaccionar con un agente hidroxilatante, tal como tetraóxido de osmio (OsO_4), en una cantidad estequiométrica o una cantidad catalítica, preferiblemente junto con un re-oxidante, tal como N-óxido N-metilmorfolino (NMO), o alternativamente utilizando AD-mix- α o AD-mix- β , o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente cada L es t-butilo y L' es metilo o etilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas de $0^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XXVII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXIX

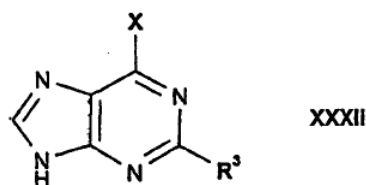


XXXI

en donde R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente, con (1S, 4R) -cis 4-acetoxi -2- ciclopenten -1-ol en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis(trifenilfosfino)paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado o dimetilsulfóxido (DMSO). Las temperaturas de reacción adecuadas de $40^\circ C$ a $60^\circ C$, preferiblemente aproximadamente $50^\circ C$.

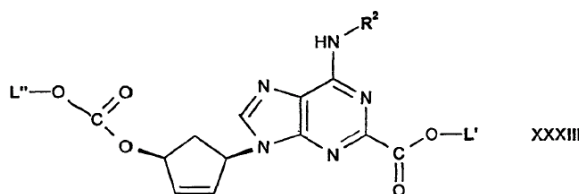
Los compuestos de la Fórmula XXVIII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXIX en donde R^3 y X son como se definió aquí anteriormente, con un agente acilante tal como un alquil C_1-C_8 éster de ácido carboxílico, por ejemplo etil éster de ácido 3-oxi-benzotriazol- 1-carboxílico, en la presencia de una base, tal como diisopropilamina, y un catalizador, tal como 4- dimetilaminopiridina (DMAP), o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo THF. Las temperaturas de reacción adecuadas de $0^\circ C$ a $40^\circ C$, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XXIX se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXII



en donde R^3 y X son como se definió aquí anteriormente, con (1S, 4R) -cis 4-Acetoxi -2- ciclopenten -1-ol en la presencia de una base, dicho hidruro de sodio, y un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis(trifenilfosfino)paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado o dimetilsulfóxido (DMSO). Las temperaturas de reacción adecuadas de 40° C a 60° C, preferiblemente aproximadamente 50° C.

Los compuestos de la Fórmula XXX se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXIII

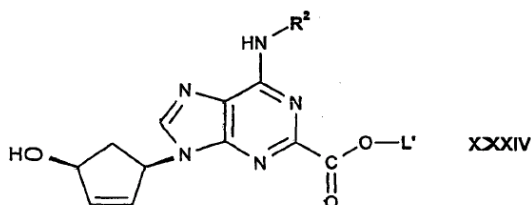


en donde R^2 es como se definió aquí anteriormente, L'' es alquilo C_1-C_8 o bencilo, y L' es alquilo C_1-C_4 , con un compuesto de la Fórmula XXIII en donde cada L es alquilo C_1-C_8 , preferiblemente en la presencia de un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis(trifenilfosfino) paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. Preferiblemente cada L'' es t-butilo o bencilo y L' es metilo o etilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

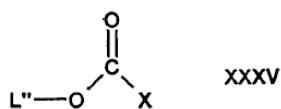
Los compuestos de la Fórmula XXXI se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXII en donde R^3 es como se definió aquí anteriormente y X es halo, con un compuesto de la Fórmula VII en donde R^2 es como se definió aquí anteriormente, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas de 40° C a 60° C, preferiblemente aproximadamente 50° C.

Los compuestos de la Fórmula XXXII están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

Los compuestos de la Fórmula XXXIII se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXIV

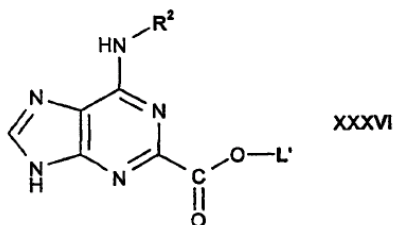


en donde R^2 y L' son como se definió aquí anteriormente, con un compuesto de la Fórmula XXXV



5 en donde L" es alquilo C₁-C₈, preferiblemente metilo o etilo, y X es halo, preferiblemente cloro, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado, preferiblemente en la presencia de una base, por ejemplo piridina. Las temperaturas de reacción adecuadas de 0° C a 40° C, preferiblemente temperatura ambiente.

Los compuestos de la Fórmula XXXIV se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXVI



10 en donde R² es como se definió aquí anteriormente y L' es alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o etilo, con (1S, 4R) -cis 4-acetoxi -2- ciclopenten -1-ol en la presencia de una base, dicho hidruro de sodio, y un catalizador, tal como aquel generado a partir de tetrakis (trifenilfosfino)paladio y trifenilfosfina, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado o dimetilo sulfóxido. Las temperaturas de reacción adecuadas de 60° C a 100° C, preferiblemente aproximadamente 80° C.

15 Los compuestos de fórmula XXXV están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para preparar dichos compuestos, o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos.

20 Los compuestos de la Fórmula XXXVI se pueden preparar al hacer reaccionar a salt el compuesto de la Fórmula XXXVI en donde R³ es como se definió aquí anteriormente y L es alquilo C₁-C₈, con un agente silatante, por ejemplo (N,O-bis(trimetilsilil)acetamida), o análogamente como se describe aquí en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo cloroformo seco. Las temperaturas de reacción adecuadas de 60° C a 100° C, preferiblemente aproximadamente 80° C. El intermedio sililado así formado se trata con metanol para dar la base libre.

25 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 puede 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 mezclas de reacción y se purifican en una forma convencional. Los isómeros, tal como estereoisómeros, se pueden obtener en una forma convencional, por ejemplo mediante cristalización fraccional o síntesis asimétricas asimétricamente correspondientemente sustituido, por ejemplo materiales de partida ópticamente activos.

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

35 Los compuestos de los Ejemplos adelante tienen valores Ki por debajo de 1.0 mM en el ensayo anterior. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 6, 12, 14, 20, 33, 38, 39, 42, 47, 55 y 61 tienen valores Ki de 0.582, 0.018, 0.057, 0.008, 0.003, 0.690, 0.008, 0.052, 0.002, 0.003, 0.002, 0.002, 0.004 y 0.009 mM respectivamente.

Con respecto a su activación del receptor A_{2A} de adenosina, los compuestos de la Fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, adelante alternamente denominado como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de afecciones que responden a la activación del receptor A_{2A} de adenosina, particularmente afecciones alérgicas o inflamatorias. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

40 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
45 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 ftoide. Las enfermedades inflamatorias o de obstrucción de las vías respiratorias adicionales a las que se puede aplicar la presente invención incluyen neumoonosis (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, eptilosis, 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, epidermolísis bullosa adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

También se pueden utilizar los agentes de la invención para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, en particular, enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones 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, escleros 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 terminal).

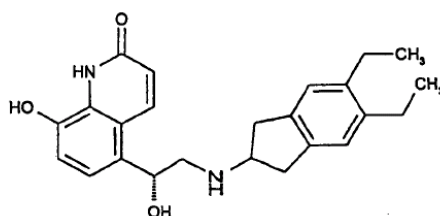
Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar con agentes de la invención incluyen diabetes, por ejemplo, diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas, lesiones por isquemia / reperfusión, retinopatía, tales como retinopatía diabética o retinopatía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

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 beclometasona, 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, pran lukast, 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 04/018465, 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, acetaminofen, 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) -5H-benzociclohepten- 8-il)carbonil]amino]fenil] -metil]tetrahydro-N, N-dimetil-2H-piran-4 -aminio (TAK-770), y los antagonistas CCR-5 descritos en el documento US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente 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 A_{2A}, 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 A_{2A}, 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 mismos. 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-alcano (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 sorbitán, 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) un compuesto 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

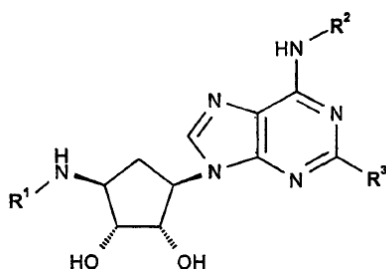
que comprende los compuestos de la fórmula I en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula I en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene los compuestos de la fórmula I en forma inhalable.

5 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.

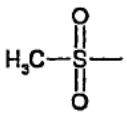
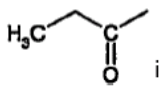
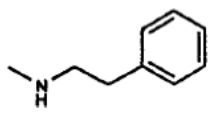
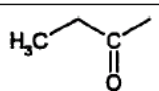
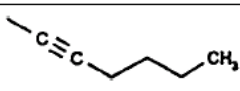
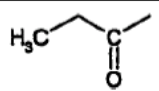
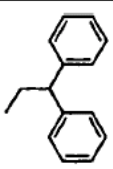
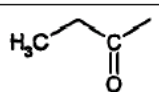
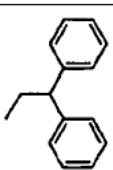
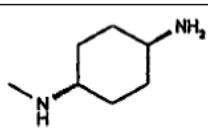
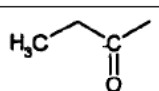
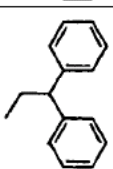
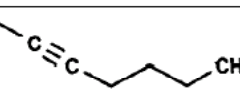
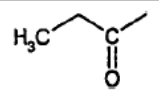
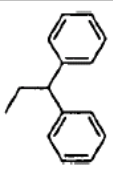
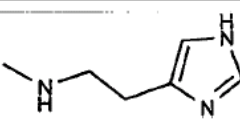
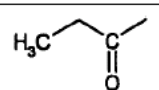
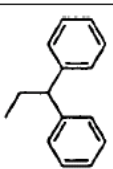
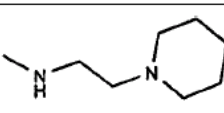
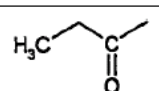
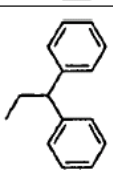
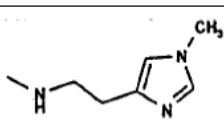
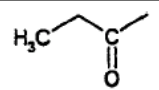
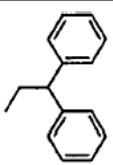
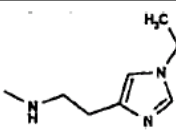
10 **EJEMPLOS**

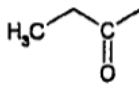
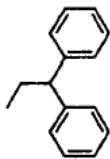
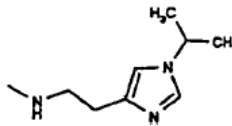
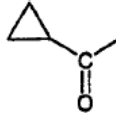
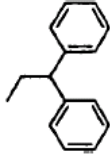
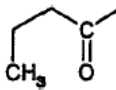
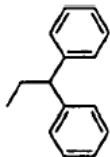
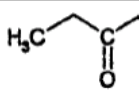
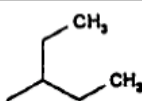
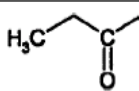
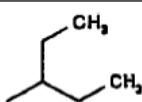
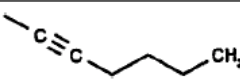
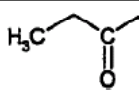
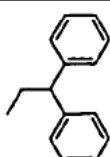
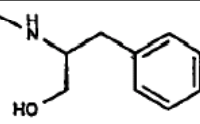
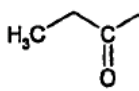
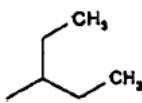
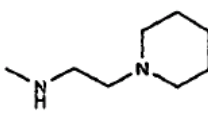
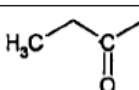
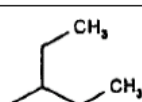
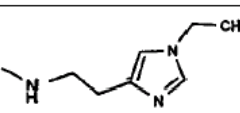
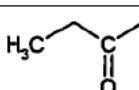
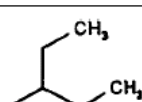
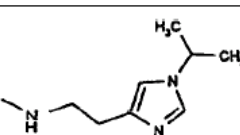
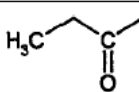
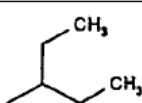
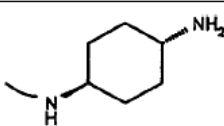
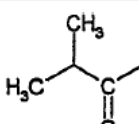
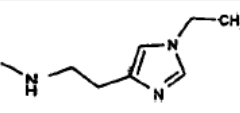
Los compuestos preferidos de la Fórmula I

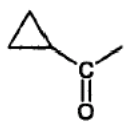
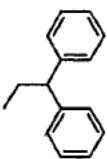
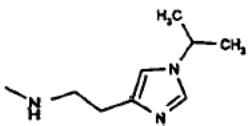
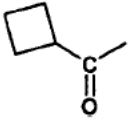
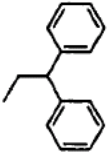
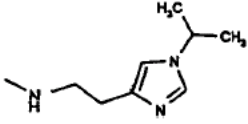
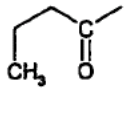
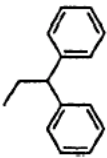
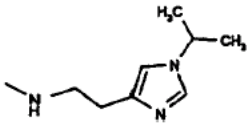
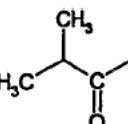
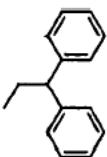
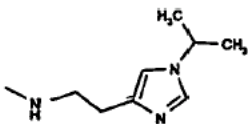
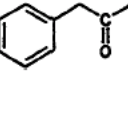
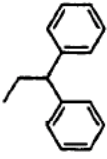
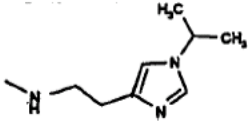
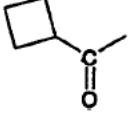
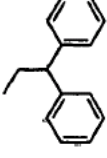
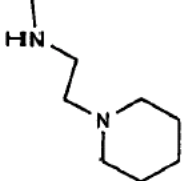
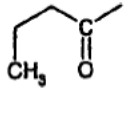
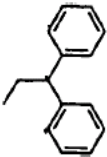
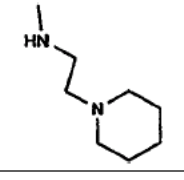
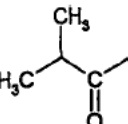
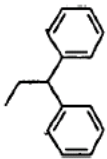
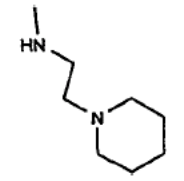
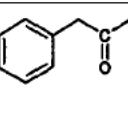
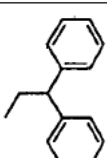
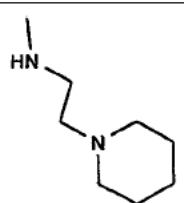


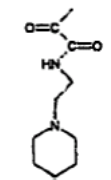
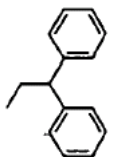
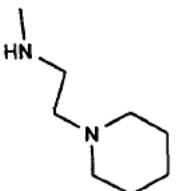
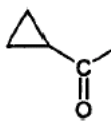
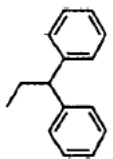
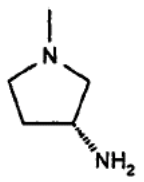
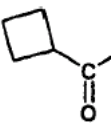
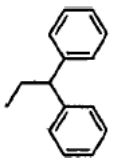
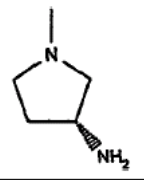
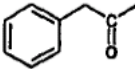
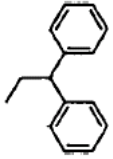
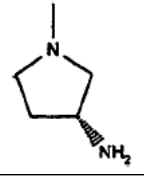
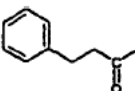
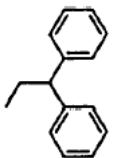
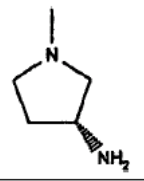
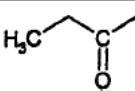
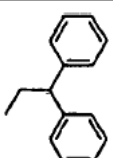
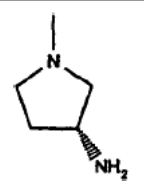
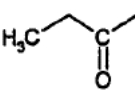
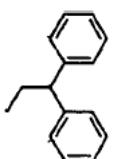
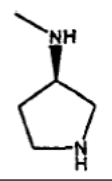
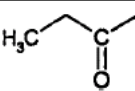
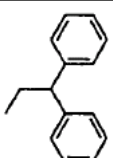
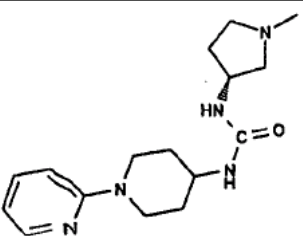
15 incluyen aquellos mostrados en la Tabla 1 adelante. Se describen adelante métodos para preparar dichos compuestos. La tabla también muestra espectrometría de masa, datos MH^+ (ESMS). Los Ejemplos están en forma libre, excepto por los ejemplos 1-3, 7, 9-11 y 17-37, que son sales de trifluoroacetato.

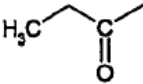
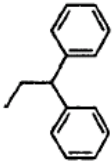
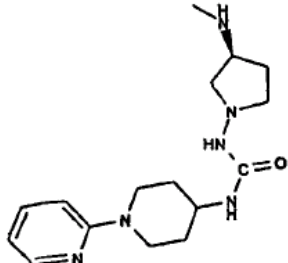
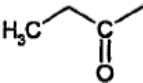
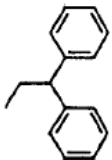
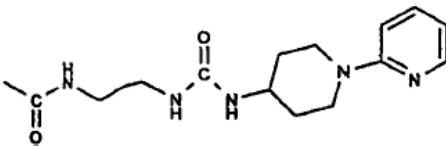
TABLA 1

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+2
1		-H	-Cl	363.10
2		-H		426.27
3		-H		387.25
4			-Cl	521.30
5				599.28 599.41
6				567.24
7				596.36
8				613.42 613.43
9				610.35
10				624.38

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+2
11				638.39
12			-Cl	533.25
13			-Cl	535.26
14			-Cl	411.21
15				457.30
16				636.37
17				503.34
18				514.30
19				528.33
20				489.33
21		-H		458.26

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+2
22				650.22
23				664.45
24				652.45
25				652.44
26				700.45
27				639.46
28				627.45
29				627.45
30				675.47

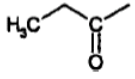
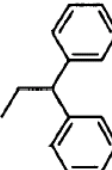
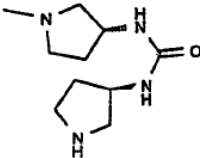
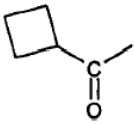
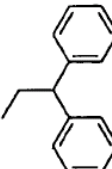
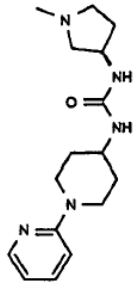
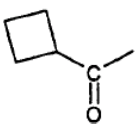
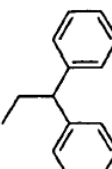
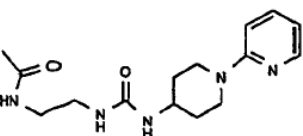
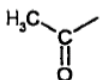
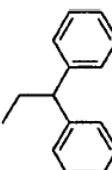
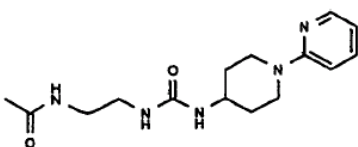
Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+/-2
31				739.55
32				583.42
33				597.45
34				633.46
35				647.47
36a				571.41
36b				571.41
37a				596.42

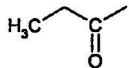
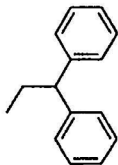
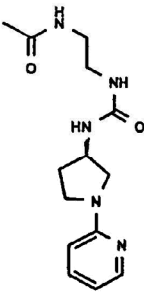
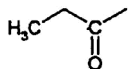
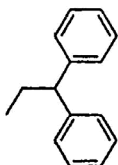
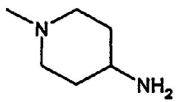
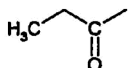
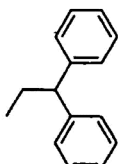
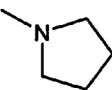
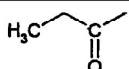
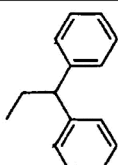
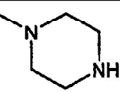
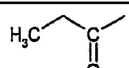
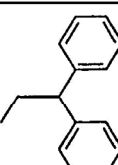
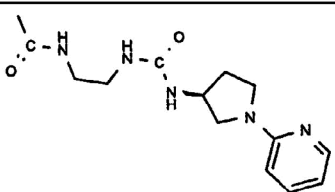
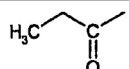
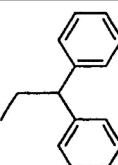
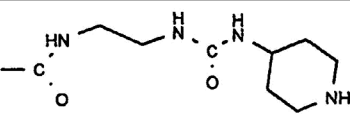
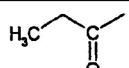
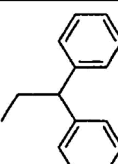
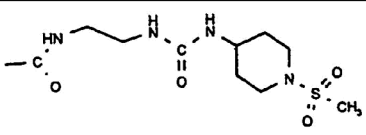
Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ o MH ⁺ /2
37b				596.42
38				388.7 338.8

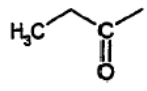
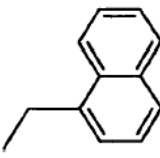
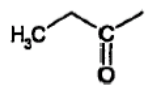
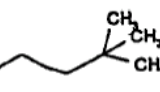
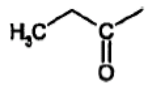
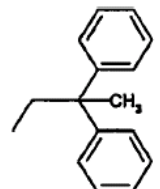
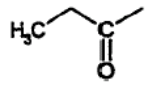
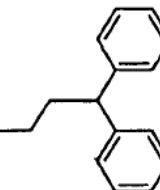
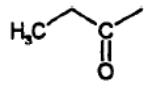
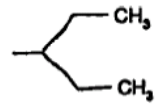
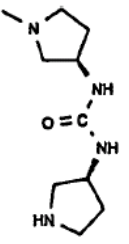
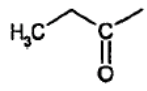
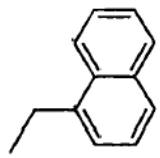
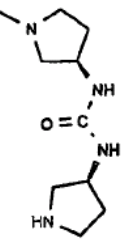
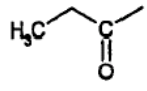
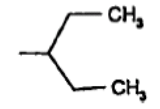
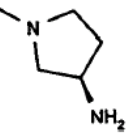
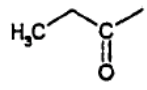
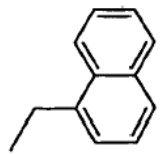
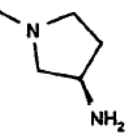
Los ejemplos preferidos adicionales de compuestos de la Fórmula I se muestran en la Tabla 2 adelante. Se describen adelante métodos para preparar dichos compuestos. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa, MH⁺ (ESMS). Los compuestos de los Ejemplos son sales de trifluoroacetato, excepto por los compuestos de los Ejemplos 41, 48, 52 y 53 que están en forma libre y el compuesto de Ejemplos 44 es una sal de clorhidrato.

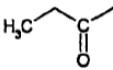
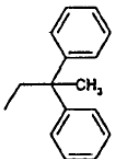
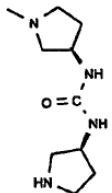
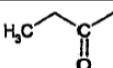
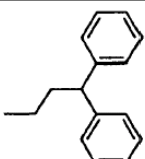
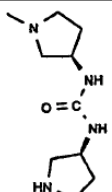
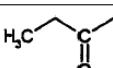
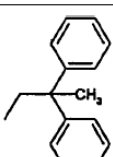
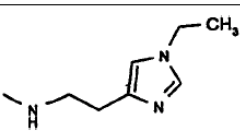
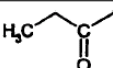
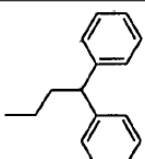
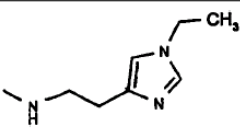
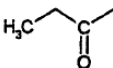
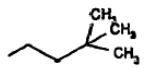
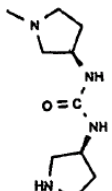
5

TABLA 2

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ o MH ⁺ /2
39				683.6
40				800.6
41				802.6
42				762.6

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ or MH ⁺ /2
43				762.5
44				585.5
45				556.5
46				571.5
47				382.9
48				699.6
49				777.6

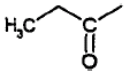
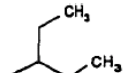
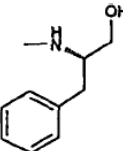
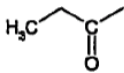
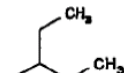
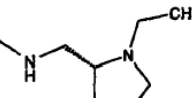
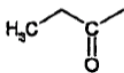
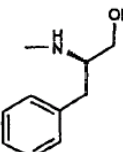
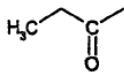
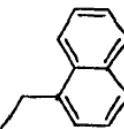
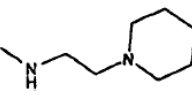
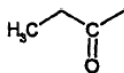
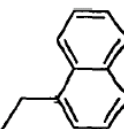
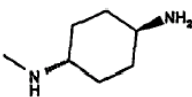
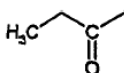
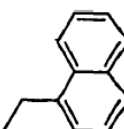
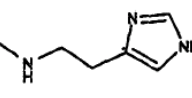
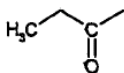
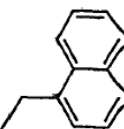
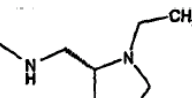
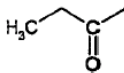
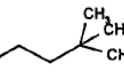
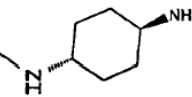
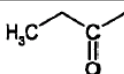
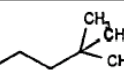
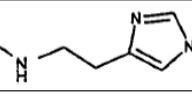
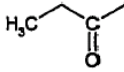
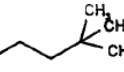
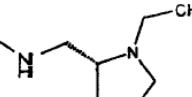
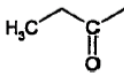
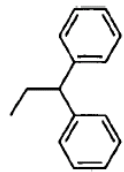
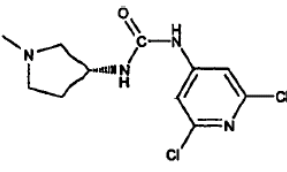
Ej..	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+/2
50			-Cl	481.3
51			-Cl	425.2
52			-Cl	535.3
53			-Cl	535.3
54				573.4
55				643.4
56				461.3
57				531.3

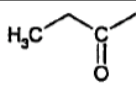
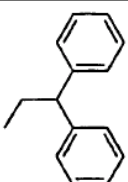
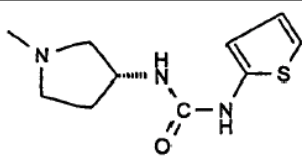
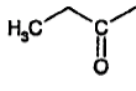
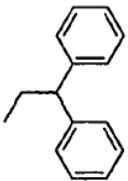
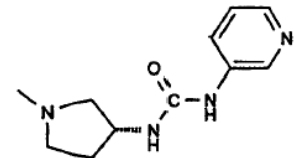
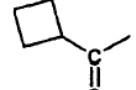
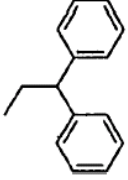
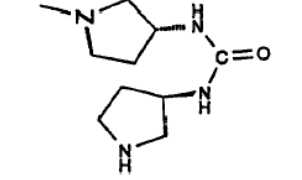
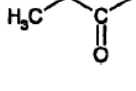
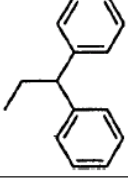
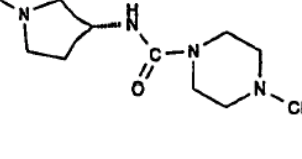
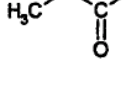
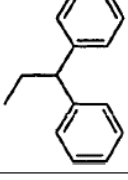
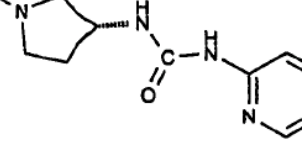
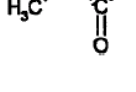
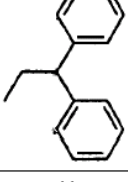
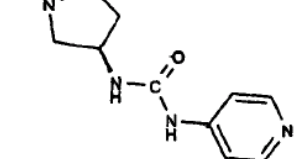
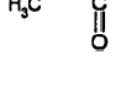
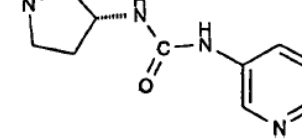
Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ o MH ⁺ /2
58				697.5
59				697.5
60				638.4
61				638.4
62				587.3

Se muestran ejemplos preferidos adicionales de los compuestos de la Fórmula I en la Tabla 3 adelante. Se describen adelante los métodos para preparar dichos compuestos. La tabla también muestra datos de espectrometría de masa, MH⁺ (ESMS). Los compuestos de los Ejemplos son sales de trifluoroacetato, excepto por el compuesto de Ejemplo 76 que está en forma libre y el compuesto de Ejemplo 79 que es una sal de clorhidrato.

5

TABLA 3

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+2
63				526.5
64				503.5
65		-H		456.4
66				573.5
67				559.5
68				556.5
69				573.5
70				503.5
71				500.3
72				517.6
73				759.4

Ej.	R ¹	R ²	R ³	MH+ o MH+2
74				696.4
75				691.5
76				709.2
77				697.4
78				691.4
79				705.3
80		-H		-

Preparación de compuestos intermedios

Las abreviaturas son como sigue: CDI es 1,1'-carbonyldiimidazol, DCM es diclorometano, DIPEA es diisopropiletilamina, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DMF es dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, LCMS es espectroscopía de masa de cromatografía líquida, TEA es trietilamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, y TLC es cromatografía de capa delgada.

Etil éster de ácido 3-Oxi-benzotriazol -1-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir de 1-hidroxibenzotriazol mediante el procedimiento de Wuts, Peter G. M. et al Organic Letters (2003), 5(9), 1483-1485. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.20 (d, 1H)= 8.00 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.60 (q, 2H), 1.55 (t, 3H).

2- (1-Isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina

- 5 Este compuesto se prepara a partir de yoduro de 2-isopropil -5- oxo- 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-c]pirimidin -2- io mediante el procedimiento de Rahul Jain and Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.60 (s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.45 (d, 6H).

Tert-butil éster de ácido propionil-carbámico

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de tert-butil éster de ácido propil-carbámico utilizando el procedimiento descrito por Ken-ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7.25 (br s, 1H), 2.75 (q, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (t, 3H).

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

- 15 Se suspende 4,4'-Dimetoxibenzofenona (25 g, 103 mmol) en etanol (150 mL) y piridina (30 mL). Se agrega clorhidrato de hidroxilamina (21.50 g, 310 mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflujo. Se muestra que la reacción se completa mediante TLC después de 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y el solvente se retira in vacuo. El residuo se somete a partición entre acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo. El compuesto del título se obtiene luego de la cristalización de etilacetato/ ciclohexano. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7.70 (s, 1H), 7.40 (d de d, 4H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

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

- 25 Se suspende Bis- (4-metoxi-fenil) -metanona oxima (20 g, 77.82 mmol) en amoniaco 880 (450 mL) y etanol (90 mL). Se agrega acetato de amonio (3.00 g, 38.91 mmol) seguido por la adición en forma de porciones de polvo de zinc (25.29 g, 389.10 mmol). Una vez se completa la adición la mezcla de reacción se calienta lentamente a 50° C. Cuando ha cesado la efervescencia la mezcla de reacción se somete a reflujo. Se muestra que la reacción se completa mediante TLC después de 4 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y se agrega acetato de etilo (250 mL). La mezcla de reacción se filtra a través de Celite™ y las fases se separan. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10 (s, 1H), 3.75 (s, 6H).

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

- 30 (a) 1,3-Bis- ((R) -1-bencil-pirrolidin -3- il) -urea:

Una solución que comprende (R) -1-bencil-pirrolidin -3- ilamina (5.0 g, 28.4 mmol) en DCM (10 mL) se trata con CDI (2.3 g, 14.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se retira in vacuo y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo. Esta porción se lava con agua seguido por solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo para producir el compuesto del título como sólido naranja pálido.

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

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

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

- 45 Una solución agitada de CDI (1.1 g, 6.77 mmol) en DCM(100 mL) se trata con 3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil-4-ilamina (WO 99/65895, EP 21973) (1 g, 5.64 mmol en 50 mL de DCM) se agrega en forma de gotas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos para producir el compuesto del título como una solución de 10 mg/ mL en DCM.

El compuesto se utiliza en la solución en reacción posterior. Esta solución consiste del intermedio imidazol-urea (C) junto con cantidades variables del isocianato correspondiente e imidazol que resulta de la eliminación térmica

reversible de imidazol bajo las condiciones de reacción. Esta solución se utiliza en las etapas posteriores debido a que el intermedio imidazol-urea y el intermedio isocianato son igualmente adecuados como precursores para las ureas.

1- (2-Amino-etil) -3- ((S) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -urea

- 5 (a) tert-butil éster de ácido ((S) -1-Piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -carbámico:

Una solución agitada que comprende tert-butil éster de ácido (S) -pirrolidin -3- il-carbámico (2.0 g, 10.7 mmol), 2-bromopiridina (1.7 g, 10.7 mmol) y TEA (1.1 g, 10.7 mmol) en DMF (40 mL) se calienta a 80° C durante 50 horas. El solvente se retira in vacuo la purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo : hexano (1:9 aumentado a 1:4) produce el compuesto del título como un sólido blanco.

- 10 (b) diclorhidrato de (S) -1-Piridin -2- il-pirrolidin -3- ilamina:

A una solución de tert-butil éster de ácido ((S) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -carbámico (0.221 g, 0.84 mmol) en dioxano (4 mL) y metanol (1 mL) se agrega 4M HCl (en dioxano) (0.525 mL, 2.1 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante se filtra y se lava con dioxano (3 x 1 mL) para producir el compuesto del título.

- 15 (c) ((S) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -amida de ácido Imidazol -1-carboxílico:

Una mezcla que comprende diclorhidrato ((S) -1-Piridin -2- il-pirrolidin -3- ilamina (0.242 g, 1.02 mmol), TEA (0.2 mL) en DCM (10.2 mL) se trata con CDI (0.364 g, 2.26 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas para producir el compuesto del título como solución 0.1 M en DCM. Esta solución consiste del intermedio imidazol-urea junto con cantidades variables del isocianato correspondiente e imidazol. Esta solución se utiliza en las etapas posteriores debido a que el intermedio imidazol-urea y el intermedio isocianato son igualmente adecuados como precursores para las ureas.

- 20 se utiliza en las etapas posteriores debido a que el intermedio imidazol-urea y el intermedio isocianato son igualmente adecuados como precursores para las ureas.

(d) 1- (2-Amino-etil) -3- ((S) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -urea:

A una solución de ((S) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -amida de ácido imidazol -1-carboxílico (9.9 mL de una solución 0.1 M en DCM, 0.99 mmol) en iso-propanol (1 mL) se agrega etil -1,2- diamina (2 mL, 37 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se extrae con DCM utilizando un sistema de extracción continuo líquido-líquido para producir el compuesto del título como mezcla de relación 1:4 mol con imidazol.

- 25 reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se extrae con DCM utilizando un sistema de extracción continuo líquido-líquido para producir el compuesto del título como mezcla de relación 1:4 mol con imidazol.

1- (2-Amino-etil) -3- ((R) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -urea

- 30 El compuesto del título se prepara análogamente al Intermedio D al reemplazar tert-butil éster de ácido (S) -pirrolidin -3- il-carbámico con tert-butil éster de ácido (R) -pirrolidin -3- il-carbámico y reemplazar 2-bromopiridina con 2-cloropiridina.

Tert-butil éster de ácido [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionil-carbámico

- 35 El compuesto del título se prepara análogamente a metil éster de ácido 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4- (tert-butoxicarbonilpropionil-amino) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (Ejemplo 38) al reemplazar metil éster de ácido 9- [(1R, 4S) -4- (tert-butoxicarbonilpropionil-amino) -ciclopent -2- enil] -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico con tert-butil éster de ácido [(1S, 4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil] -propionil-carbámico.

N- {(3aR,4S,6R,6aS) -6- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,2-dimetil-tetrahydro- ciclopenta[1,3]dioxol -4- il} -pronionamida

- 40 a) bencil éster de ácido {(R) -1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H- purin-2- il] -pirrolidin -3- il} -carbámico:

Una solución de clorhidrato de bencil éster de ácido (R) -pirrolidin -3- il-carbámico (0.88 g, 3.45 mmol) en DCM es libre utilizando solución de carbonato de hidrógeno y sodio para producir bencil éster de ácido (R) -pirrolidin -3- il-carbámico (0.487 g, 2.22 mmol). Esta amina se agrega a N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida (Ejemplo 4) (0.5 g, 0.96 mmol) y TEA (0.224 g, 2.22 mmol) y luego se disuelve en NMP (7 mL). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 190° C durante 1 hora. La mezcla resultante se

- 45 luego se disuelve en NMP (7 mL). La mezcla de reacción se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 190° C durante 1 hora. La mezcla resultante se

purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 5 % de MeOH en DCM para producir el compuesto del título.

b) bencil éster de ácido {(R) -1- [9- ((3aS, 4R, 6S, 6aR) -2,2-Dimetil -6- propionilamino-tetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol -4- il) -6- (2,2-difeniletilamino) - 9H-purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -carbámico:

5 Una solución de bencil éster de ácido {(R) -1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) - 9H-purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -carbámico 40.63 g, 0.89 mmol) en acetona (10 mL) y 2,2-dimetiloxipropano (5 mL) se trata con ácido toluenosulfónico (ca.60 mg) y luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se basifica utilizando hidróxido de amonio y el solvente se retira in vacuo. El producto
10 crudo se somete a partición entre DCM y agua y la porción orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo para dar el compuesto del título. [MH⁺ 745].

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

15 A una solución de bencil éster de ácido {(R) -1- [9- ((3aS, 4R, 6S, 6aR) -2,2-dimetil -6- propionilamino-tetrahydrociclopenta[1,3]dioxol-4- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -carbámico (0.598 g, 0.79 mmol) en etanol (7.5 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se agrega hidróxido y paladio sobre carbono (10 mg). La mezcla de reacción se purga con argón y se pone bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtra y se purifica mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 5 % de MeOH en DCM para producir el compuesto del título. [MH⁺ 611].

Preparación de Ejemplos Específicos:

20 Ejemplo 1

Bis- (4-metoxi-fenil) -metil] - (2-cloro-9H- purin -6- il) -amina de trifluoroacetato de N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6-Amino -2- cloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -metanosulfonamida

25 Se disuelve 2,6-Dicloropurina (9.50 g, 50.29 mmol) en THF (200 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega diisopropilamina (7.14 g, 55.32 mmol) seguido por C,C-bis- (4-metoxifenil) -metilamina (ver preparación de los intermedios) (12.22 g, 50.29 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 5 días. El solvente se retira in vacuo y se reemplaza con MeOH (250 mL). El precipitado resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título. ¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz); 8.20 (br s, 1H), 7.25 (d, 4H), 6.90 (d, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.15 (m, 1H), MS (ES⁺) m/e 396 (MH⁺).

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

30 Se pone bis- (4-metoxi-fenil) -metil] - (2-cloro-9H- purin -6- il) -amina (13 g, 32.87 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agregan THF desoxigenado seco (100 mL) y DMSO seco (2 mL) y la suspensión se enfría en un baño de hielo. Luego se agrega lentamente hidruro de sodio 95 % (0.79 g, 32.87 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se ponen (1S, 4R) -cis 4-Acetoxi -2- ciclopenten -1-ol (4.9 g, 34.5 mmol) y trifetilfosfina (1.36 g, 5.17 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón.
35 Se agrega THF desoxigenado seco (50 mL). Esta solución se agrega a la solución de anión por medio de jeringa. Luego se agrega tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g, 1.73 mmol) y la mezcla se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y el solvente se retira in vacuo. El residuo se toma en metanol (50 mL) y el precipitado resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 9.10 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.30 (d, 4H), 6.90 (d, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), MS (ES⁺) m/e 478 (MH⁺).

Etil éster ácido (1S, 4R) -4- (6- {[bis- (4-metoxi-fenil) -metil] -amino} -2- cloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enilo éster carbónico

45 Se pone (1S, 4R) -4- (6- {[Bis- (4-metoxi-fenil) -metil] -amino} -2- cloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enol (8.00 g, 16.75 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega piridina seca (80 mL) seguido por diisopropilamina (16 mL). Se agrega una cantidad catalítica de DMAP seguido por etil éster de ácido 3-oxi-benzotriazol -1-carboxílico (6.94 g, 33.50 mmol, ver preparación de los intermedios). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante TLC después de 18 horas. El solvente se retira in vacuo y el residuo se somete a partición entre acetato de etilo (500 mL) y 2M HCl (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 purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice,
50

diclorometano / metanol 50:1). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 7.80 (s, 1H), 7.25 (d de d, 4H), 6.85 (d de d, 4H), 6.65 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.35 (t, 3H).

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

5 Se ponen etil éster de ácido (1S, 4R) -4- (6- {[bis- (4-metoxi-fenil) -metil] -amino} -2- cloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil éster carbónico (2.00 g, 3.64 mmol), di-t-butilo iminodicarboxilato (0.87 g, 4.00 mmol) y trifenilfosfina (0.14 g, 0.55 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF desoxigenado seco (20 mL) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.21 g, 0.18 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 3 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, iso-hexano / acetato de etilo 4:1). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 8.20 (s, 1H), 7.25 (d, 4H), 6.85 (d, 4H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.15 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.55 (s, 18H).

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

15 Se disuelve [Bis- (4-metoxi-fenil) -metil] - {2-cloro -9- [(1R, 4S) -4- (di-Boc-amino) -ciclopent -2- enil] -9H- purin -6- il} -amina (0.75 g, 1.11 mmol) en THF (15 mL). se agrega N-óxido N-metilmorfolino (0.26 g, 2.22 mmol) seguido por tetróxido de osmio (1.5 mL, 4 % en agua). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 18 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, diclorometano / metanol 50:1). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz); 7.75 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.85 (m, 4H), 6.60 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.55 (s, 18H).

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

25 Se disuelve (1R, 2S, 3R, 5S) -3- (6- {[Bis- (4-metoxi-fenil) -metil] -amino} -2- cloro-purin -9- il) -5- (di-Bocamino) -ciclopentano- 1,2-diol (600 mg, 0.84 mmol) en diclorometano (4 mL). Se agrega TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 18 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). ^1H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.30 (m, 1H). MS (ES+) m/e 285 (MH+).

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

35 Se ponen trifluoroacetato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- Amino -5- (6-amino -2- cloro-purin -9- il) -ciclopentano -1,2- diol (20 mg, 39 mmol) y diisopropiletilamina (25 mg, 190 mmol) en un matraz con THF seco (1 mL). Se agrega cloruro mesilo (4.5 mg, 39 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 3 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua-0.1 % de TFA). MS (ES+) m/e 363 (MH+).

Ejemplo 2

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

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

45 Se ponen trifluoroacetato (1S, 2R, 3S, 5R) -3- Amino -5- (6-amino -2- cloro-purin -9- il) -ciclopentano -1,2- diol (intermedio para preparar Ejemplo 1) (20 mg, 39 mmol) y diisopropiletilamina (25 mg, 190 mmol) en un matraz con THF seco (1 mL). Se agrega cloruro de propionilo (3.6 mg, 39 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 3 horas. El solvente se retira in vacuo y se obtiene el compuesto del título, que se puede purificar mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). ^1H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3-75 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 341 (MH+).

50 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 341 (MH+).

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

5 Se ponen N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6-Amino -2- cloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida obtenido directamente en la etapa previa sin purificación (10.6 mg, 31 mmol) y fenetilamina (19 mg, 150 mmol) en un recipiente de microondas de 0.5-2.5 mL. Se agrega diclorobenceno (0.5 mL) y la mezcla de reacción se somete a microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 240° C. Se muestra que la reacción se completa mediante Cromatografía Líquida- Espectrometría de Masa (LCMS) después de 1 hora. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 %TFA). ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH+).

Ejemplo 3

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

15 Se ponen N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6-Amino -2- cloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (10.6 mg, 31 mmol), 1-hexino (25.4 mg, 310 mmol), yoduro de cobre (I) (1.5 mg, 7.75 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (5.5 mg, 7.75 mmol), trifenilfosfina (4.0 mg, 15.5 mmol), dietilamina (0.4 mL) y DMF (0.2 mL) en un recipiente para microondas de 0.5-2.5 mL. La mezcla de reacción se somete a microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 120° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 1 hora. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). MS (ES+) m/e 387 (MH+).

Ejemplo 4

25 N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi ciclopentil} -propionamida (1S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enol

30 Se ponen 2,6-Dicloropurina (10 g, 52.90 mmol), (1S, 4R) -cis 4-acetoxi -2- ciclopenten -1-ol (10 g, 70.40 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (3.20 g, 3.50 mmol) y trifenilfosfina soportado con polímero (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol) en un matraz secado al 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, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), MS (ES+) m/e 271 (MH+).

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

40 Se pone (1S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enol (9.5 g, 35.05 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF seco (200 mL) seguido por piridina seca (5.54 g, 70.1 mmol). Se agrega cloroformato de etilo (15.21 g, 140.2 mmol) lentamente de tal manera que la temperatura no se eleva por encima de 40° C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 1 hora. 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), MS (ES+) m/e 343 (MH+).

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

50 Se ponen etil éster de ácido (1S, 4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil éster carbónico (2.5 g, 7.29 mmol), di-tbutilo iminodicarboxilato (1.74 g, 8.02 mmol), tris(dibencilidenoacetona) -dipaladio(0) (0.33 g, 0.36 mmol) y trifenilfosfina (0.29 g, 1.09 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF desoxigenado seco (30 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 3 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, acetato de etilo / isohexano 4:1) ¹H RMN

ES 2 394 453 T3

(CDCl₃, 400 MHz); 8.70 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), MS (ES+) m/e 470 (MH+).

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

- 5 El compuesto del título se prepara a partir de di-Boc- [(1S, 4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil] -amina utilizando un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar (1R, 2S, 3R, 5S) -3- (6- {[bis- (4-metoxi-fenil) -metil] -amino} -2- cloropurin- 9- il) -5- (di-Boc-amino) -ciclopentano -1,2- diol. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.35 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.55 (s, 18H), MS (ES+) m/e 504 (MH+).

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

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- (di-Boc-amino) -5- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopentano -1,2-diol utilizando un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar trifluoroacetato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- (6-amino -2- cloro-purin -9- il) -ciclopentano -1,2- diol en el Ejemplo 1. MS (ES+) m/e 304 (MH+).

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

- 15 El compuesto del título se prepara a partir de trifluoroacetato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopentano -1,2- diol y cloruro de propionilo utilizando un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar trifluoroacetato de N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6- amino -2- cloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida en el Ejemplo 2. MS (ES+) m/e 360 (MH+).

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida

- 20 Se disuelve N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (160 mg, 0.44 mmol) en THF (5 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega diisopropilamina (69 mg, 0.53 mmol) seguido por 2,2-difeniletilamina (96 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 2 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH+).

El compuesto final del Ejemplo 4 también se puede preparar utilizando el siguiente proceso:

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

- 30 Se disuelve (1S, 2R, 3S, 5R) -3- (Di-Boc-amino) -5- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopentano -1,2- diol (13.0g, 27.66 mmol) en THF (250 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega diisopropilamina (4.28 g, 33.19 mmol) seguido por 2,2- difeniletilamina (6.0 g, 30.43 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 18 horas. El solvente se retira in vacuo y la mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano (250 mL) y 0.1 M HCl (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina (200 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 18H), MS (ES+) m/e 631 (MH+).

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

- 40 El compuesto del título se prepara a partir de {2-cloro-9- [(1R, 4S) -4- (di-Boc-amino) -ciclopent -2- enil] -9H- purin -6- il} - (2,2-difenil-etil) -amina utilizando un procedimiento análogo a aquel de Prep. 11. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 4.70-4.55 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.60 (s, 18H).

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

Se disuelve (1R, 2S, 3R, 5S) -3- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -5- (di-Boc-amino) -ciclopentano -1,2- diol (10.3 g, 15.50 mmol) en diclorometano (50 mL). Se agrega TFA (25 mL) 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 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.90 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), MS (ES+) m/e 465 (MH+).

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

- 5 Se ponen trifluoroacetato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- Amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol (9.50 g, 16.42 mmol) y diisopropiletilamina (6.36 g, 49.27 mmol) en un matraz con THF seco (150 mL). Se agrega cloruro de propionilo (1.52 g, 16.42 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 1 hora. El solvente se retira in vacuo y el residuo se somete a partición entre diclorometano (250 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina (200 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo. El sólido se recrystaliza a partir de 1,2-dicloroetano para dar el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH+).

Ejemplo 5

- 15 Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- (4-Amino-ciclohexilamino) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

Se hace reaccionar N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida (final el compuesto del Ejemplo 4) con ciclohexano-1,4-diamina utilizando un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 2. MS (ES+) m/e 599 (MH+). La base libre se forma como sigue: trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- (4-Amino-ciclohexilamino) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (300 mg, 0.50 mmol) se carga en la resina de intercambio de iones DOWEX® 50WX2-200 (prelavado con agua). La resina se eluye con agua hasta pH neutro y luego con metanol: amoniaco .880 (1 : 1) para eluir la base libre). ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.65 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 10H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.20 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.30 (q, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 599 (MH+).

Ejemplo 6

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- hex -1-inil-purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida

- El compuesto del título se prepara a partir de N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] - propionamida utilizando un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 7

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1H-imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

- Este compuesto se prepara a partir de N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] - propionamida utilizando histamina en un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 8

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

- El compuesto del título se prepara utilizando N- (aminoetil)piperidina en un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 9

Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-metil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -propionamida

Se ponen N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida (compuesto del Ejemplo 4) (20 mg, 38 mmol) y 2- (1-metil -1H- imidazol -4- il) -etilamina (24 mg, 190 mmol) en un frasco para microondas de 0.5-2.5 mL. Se agrega diclorobenceno (0.5 mL) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 200° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 2 horas. El solvente se retira in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); * 80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 11H), 4.75 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.10 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.15 (t, 3H), MS (ES+) m/e 610 (MH+).

10 Ejemplo 10

N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -propionamida

Este compuesto se prepara a partir de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -propionamida (compuesto del Ejemplo 4) y 2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamina utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 21. MS (ES+) m/e 624 (MH+).

Ejemplo 11

N- ((2S,2R,3S,4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -propionamida

Este compuesto se prepara a partir de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -propionamida (compuesto del Ejemplo 4) y 2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 9 para la sal deseada. MS (ES+) m/e 638 (MH+).

Ejemplos 12 y 13

Se preparan {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -amida de ácido ciclopropanocarboxílico y N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -butiramida utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 4 en el que se reemplaza cloruro de propionilo con el agente acilante apropiado.

Ejemplo 14

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida

Tert-butil éster de ácido [(1S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil] -propionil-carbámico

El compuesto del título se prepara a partir de etil éster de ácido (1S, 4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil éster carbónico (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 4) y tert-butil éster de ácido propionil-carbámico (ver preparación de los intermedios) utilizando un procedimiento análogo a aquel de di-Boc- [(1S, 4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9- il) -ciclopent-2- enil] -amina (otro intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 4). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.70 (s, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.75 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH+).

Tert-butil éster de ácido ((1S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -ciclopent -2- enil] -propionilcarbámico

Se disuelve tert-butil éster de ácido [(1S, 4R) -4- (2,6-Dicloro-purin -9- il) -ciclopent -2- enil] -propionil-carbámico (700 mg, 1.64 mmol) en THF (15 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega 3-Pentil-amina (315 mg, 3.61 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 18 horas. La mezcla de reacción se somete a partición entre diclorometano (50 mL) y 0.1M HCl (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (20 mL) y solución salina (20 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.10 (m, 4H), 0.85 (t, 6H), MS (ES+) m/e 477 (MH+).

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

El compuesto del título se prepara a partir de tert-butil éster de ácido {(1S, 4R)-4-[2-cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-ciclopent-2-enil}-propionil-carbámico utilizando un procedimiento análogo a aquel de (1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-{{bis-(4-metoxi-fenil)-metil}-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (ver Ejemplo 1). Purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.10 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.95 (t, 6H).

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

Se disuelve tert-butil éster de ácido {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-propionil-carbámico (300 mg, 0.59 mmol) en diclorometano (5 mL). Se agrega TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 1 hora. El solvente se retira in vacuo y el residuo se somete a partición entre diclorometano (50 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (20 mL) y solución salina (20 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo para dar el compuesto del título. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.05 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2-40 (q, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.95 (t, 6H), MS (ES+) m/e 411 (MH+).

Ejemplo 15

N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-(1-etil-propilamino)-2-hex-1-inil-purin-9-il]-2,3-dihidroxiciclopentil}}-propionamida

Este compuesto se prepara a partir de tert-butil éster de ácido {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-propionil-carbámico utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 3.

Ejemplo 16

N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-(2,2-Difenil-etilamino)-2-((S)-1-hidroximatil-2-feniletilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}}-propionamida

Se ponen N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-Cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxiciclopentil}}-propionamida (46.8 mg, 90 μmol) del Ejemplo 4, L-fenilalaninol (271 mg, 1.80 mmol) y yoduro de sodio (6.75 mg, 45 μmol) en un recipiente de microondas de 0.5-2.5 mL. Se agregan acetonitrilo (0.25 mL) y NMP (0.25 mL) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 200° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 1 hora. El compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA). MS (ES+) m/e 636 (MH+).

Ejemplo 17

N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-(1-Etil-propilamino)-2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}}-propionamida

Se hace reaccionar N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}}-propionamida (compuesto del Ejemplo 14) con 1-(2-aminoetil)-piperidina para dar el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 9. MS (ES+) m/e 503 (MH+).

Ejemplo 18

N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-[2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-6-(1-eihidroxiciclopentil)}}-propionamida

Se hace reaccionar N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}}-propionamida (compuesto del Ejemplo 14) con 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etilamina para dar el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 9. MS (ES+) m/e 514 (MH+).

Ejemplo 19

N-{{(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-[2-(1-Isopropilil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-6-(1-eihidroxiciclopentil)}}-propionamida

Se hace reaccionar N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida (compuesto del Ejemplo 14) con 2- (1-isopropiletil -1H- imidazol -4- il) -etilamina para dar el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 9. MS (ES+) m/e 528 (MH+).

Ejemplo 20

- 5 N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- (4-Amino-ciclohexilamino) -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

Se hace reaccionar N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - propionamida (compuesto del Ejemplo 14) con trans-1.4-diaminociclohexano para dar el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 9. MS (ES+) m/e 489 (MH+).

10 Ejemplo 21

N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6-Amino -2- [2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) - isobutiramida

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

- 15 Se hace reaccionar trifluoroacetato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- Amino -5- (6-amino -2- cloro-purin -9- il) -ciclopentano - 1,2- diol (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 1) con cloruro isopropionilo para dar el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 1. MS (ES+) m/e 355 (MH+).

N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6-Amino -2- [2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -isobutiramida

- 20 Se hace reaccionar N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6-Amino -2- cloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -isobutiramida con y 2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamina para dar el compuesto del título utilizando un procedimiento análogo a aquel del Ejemplo 9. MS (ES+) m/e 458 (MH+).

Ejemplo 22

Trifluoroacetato de ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -amida de ácido ciclopropanocarboxílico

- 25 (2-Cloro-9H- purin -6- il) - (2,2-difenil-etil) -amina

- 30 Se disuelve 2,6-Dicloropurina (20.00 g, 106 mmol) en THF (250 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega diisopropilamina (16.38 g, 127 mmol) seguido por 2,2-difeniletilamina (25.00 g, 127 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 6 horas. 50 % del solvente se retira in vacuo y se reemplaza con MeOH. El precipitado resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título. ¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz); 8.05 (br s, 1H), 7.35-7.10 (m, 10H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), MS (ES+) m/e 350 (MH+).

(1S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopent -2- enol

- 35 Se pone (2-Cloro-9H- purin -6- il) - (2,2-difenil-etil) -amina (12.92 g, 36.97 mmol) en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agregan THF desoxigenado seco (100 mL) y DMSO seco (2 mL) y la suspensión se enfría en un baño de hielo. Luego se agrega hidruro de sodio 95 % (0.89 g, 36.97 mmol) lentamente y la solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se ponen en un matraz (1S, 4R) -cis 4-Acetoxi -2- ciclopenten -1- ol (5.00 g, 35.20 mmol) y trifenilfosfina (1.38 g, 5.28 mmol) secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega THF desoxigenado seco (50 mL). Esta solución se agrega a la solución de anión. Se agrega Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2.03 g, 1.76 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y el solvente se retira in vacuo. El residuo se toma en diclorometano (50 mL) y se vierte en éter de dietilo agitado vigorosamente (300 mL). El precipitado se filtra, el filtrado se toma y el solvente se retira in vacuo para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7.65 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 6.35 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.15 (d, 1H), MS (ES+) m/e 432 (MH+).

- 45 Etil éster de ácido (1S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopent -2- enil éster carbónico

5 Se pone en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón (1S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopent -2- enol (3.00 g, 6.95 mmol). Se agrega THF seco (100 mL) seguido por piridina seca (1.10 g, 13.90 mmol). Se agrega lentamente cloroformato de etilo (3.02 g, 27.80 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante TLC después de 4 horas. El solvente se retira in vacuo y el residuo se somete a partición entre diclorometano (200 mL) y 10 % de ácido cítrico (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 purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, iso-hexano / acetato de etilo 2:1). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); 7.70 (br s, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 6.35 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.30 (t, 3H), MS (ES+) m/e 504 (MH+).

9- ((1R, 4S) -4- (Bis- (tert-butiloxycarbonil)) -amino-ciclopent -2- enil) -2- cloro-9H- purin -6- il] - (2,2-difenil-etil-amina

15 Se disuelven etil éster de ácido (1S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopent -2- enil éster carbónico (3.2g, 6.3 mmol), di-t-butilo imino-dicarboxilato (1.5 g, 7.0 mmol) y trifenilo fosfino (250 mg, 0.95 mmol) en THF desgasificado (30 mL) bajo una atmósfera de argón. Se agrega tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (291 mg, 0.32 mmol) y la mezcla se calienta a 40° C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de acetato de etilo : isohexano (0:100 por volumen) que cambia gradualmente a acetato de etilo : isohexano (20:80 por volumen) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 631.32

20 (1S, 2R, 3S, 5R) -3- (Bis-tert-butiloxycarbonil)) -amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano-1,2-diol

25 Una solución de 9- ((1R, 4S) -4- (Bis- (tert-butiloxycarbonil)) -amino-ciclopent -2- enil) -2- cloro-9H- purin -6- il] - (2,2-difenil-etil) -amina (2.9 g, 4.6 mmol) en THF (60 mL) se trata con N-óxido 4-metil morfolino (1.1g, 9.3 mmol) y tetróxido de osmio (4 % de solución en agua) (6 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de metanol: diclorometano (0:100 por volumen) que cambia gradualmente a metanol : diclorometano (4:96 por volumen) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z (MH+) 665.34

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

30 Se disuelve (1S, 2R, 3S, 5R) -3- (Bis- (tert-butiloxycarbonil)) -amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano-1,2-diol (1.9 g, 2.9 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (4 M in 1,4-dioxano) (13 mL, 51.2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de gradiente de acetonitrilo (0.1 % de HCl) : agua (0.1 % de HCl) (0:100 por volumen) que cambia gradualmente a acetonitrilo (0.1 % de HCl) : agua (0.1 % de HCl) (100:0 por volumen) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 465.20

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

40 Una solución de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- Amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol (200 mg, 0.4 mmol) en THF seco (2.5 mL) se trata con diisopropiletilamina (0.35 mL, 2 mmol) y cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (0.036 mL, 0.4 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de gradiente de acetonitrilo (0.1 % de TFA) : agua (0.1 % de TFA) (0:100 por volumen) que cambia gradualmente a acetonitrilo (0.1 % de TFA) : agua (0.1 % de TFA) (100:0 por volumen) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z[MH+] 533.25 ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 4H)

Trifluoroacetato de ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -amida de ácido ciclopropanocarboxílico

50 Una solución de {{(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0.04 mmol) en NMP : acetonitrilo (1:1) (0.5 mL) se trata con 2- (1-isopropil-1H-imidazol -4- il) -etilamina (30 mg, 0.2 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) y la mezcla se calienta a 200° C durante 30 minutos en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de gradiente de acetonitrilo (0.1 % de TFA)

: agua (0.1 % de TFA) (0:100 por volumen) que cambia gradualmente a acetonitrilo (0.1 % de TFA) : agua (0.1 % de TFA) (100:0 por volumen) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 650.22

Ejemplo 23

5 Trifluoroacetato de ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -amida de ácido ciclobutanocarboxílico

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

10 Una solución de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol (un intermedio para preparar Ejemplo 22) (100 mg, 0.2 mmol) en THF seco (1 mL) se trata con diisopropiletilamina (0.17 mL, 1 mmol) y cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (0.023 mL, 0.2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un sistema de gradiente de acetonitrilo (0.1 % de TFA) : agua (0.1 % de TFA) (100:0 por volumen) que cambia gradualmente a acetonitrilo (0.1 % de TFA) : agua (0.1 % de TFA) (100:0 por volumen) para proporcionar el compuesto del título (51 mg). LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 547.26. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 8H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 1H)

Trifluoroacetato de ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -amida de ácido ciclobutanocarboxílico

20 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando {{(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico, 2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina (ver preparación de los intermedios) (30 mg, 0.2 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 664.44

Ejemplo 24

25 Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) - butiramida

N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil) -butiramida

30 El compuesto del título se prepara mediante el mismo método como {{(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico a partir de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol de (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 22) y cloruro de butirilo para proporcionar el compuesto del título (48 mg). LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 535.26. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 8H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.00 (m, 3H)

35 Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil-butiramida

El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {{(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -butiramida, 2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina (ver preparación de los intermedios) (30 mg, 0.2 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 652.44

Ejemplo 25

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -isobutiramida

N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- 2- Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil) -isobutiramida

45 El compuesto del título se prepara mediante el mismo método como {{(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico a partir de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2- cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 22) e isocloruro de butirilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS

(electrorrociado): m/z [MH⁺] 535.26. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.00 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 8H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.20 (m, 6H)

5 Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -isobutiramida

El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -isobutiramida, 2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina (ver preparación de los intermedios) (30 mg, 0.2 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 652.44

10 Ejemplo 26

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -2- fenil-acetamida

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-Cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -2- fenil-acetamida

15 Una solución de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 22) (100 mg, 0.2 mmol) en THF seco (1 mL) se trata con diisopropiletilamina (0.17 mL, 1 mmol) y cloruro fenilacetilo (0.026 mL, 0.2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano (2 mL) y se lava con ácido clorhídrico diluido (2 mL). La capa orgánica se separa y se evapora bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (114 mg). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 583.27

20 Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -2- fenil-acetamida

25 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -2- fenil-acetamida, 2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina (ver preparación de los intermedios) (30 mg, 0.2 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 700.45

Ejemplo 27

Trifluoroacetato de {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-pyclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico

30 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico (un intermedio para preparar Ejemplo 23), 1- (2-aminoetil)piperidina (0.057 mL, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 639.45

Ejemplo 28

35 Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -butiramida

El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -butiramida (un intermedio para preparar Ejemplo 24), 1- (2-aminoetil) -piperidina (0.057 mL, 0.4 mmol) y yoduro de sodio mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 627.44

40 Ejemplo 29

Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - isobutiramida

El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-

ciclopentil} -isobutiramida (un intermedio para preparar Ejemplo 25), 1- (2-aminoetil) -piperidina (0.057 mL, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 627.44

Ejemplo 30

5 Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -2- fenil-acetamida

El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -2- fenil-acetamida (un intermedio del Ejemplo 26), 1- (2-aminoetil) -piperidina (0.057 mL, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 675.47

10 Ejemplo 31

N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - N'- (2-piperidin -1- il-etil) -oxalamida

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

15 El compuesto del título se prepara mediante el mismo método como {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico a partir de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano -1,2- diol (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 22) y cloruro de isoxazol -5- carbonilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 560.28.

20 N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - N'- (2-piperidin -1- il-etil) -oxalamida

25 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando isoxazol -5- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido carboxílico, 1- (2-aminoetil) -piperidina (51 mg, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 739.5 5

Ejemplo 32

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

30 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclopropanocarboxílico (un intermedio para preparar Ejemplo 22), (R) -pirrolidin -3- ilamina (34 mg, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) para dar una mezcla de dos regioisómeros que se purifican mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) para dar un producto que es predominantemente {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- aminopirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclopropanocarboxílico. LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 583.42

Ejemplo 33

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

40 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico (un intermedio para preparar Ejemplo 23), (R) -pirrolidin -3- ilamina (34 mg, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) para dar una mezcla de dos regioisómeros que se purifican mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) para dar un producto que es predominantemente {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- aminopirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico. LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 597.45

Ejemplo 34

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

5 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -2- fenil-acetamida (un intermedio para preparar Ejemplo 26), (R) -pirrolidin -3- ilamina (34 mg, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) para dar una mezcla de dos regioisómeros que se purifican mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) para dar un producto que es predominantemente N- {(1S,2R,3S, 4R) -4- [2- ((R) - 3- Amino- pirrolidin- 1- il) - 6- (2,2-
10 difeniletilamino) -purin- 9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -2- fenilacetamida. LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 633.46

Ejemplo 35

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

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

Una solución de clorhidrato de (1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] - ciclo-pentano -1,2- diol (un intermedio para preparar el compuesto del Ejemplo 22) (100 mg, 0.2 mmol) en THF seco (1 mL) se trata con diisopropiletilamina (0.17 mL, 1 mmol) y cloruro de 3-fenil- propionilo (0.03 mL, 0.2 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano (2 mL) y se lava con ácido clorhídrico diluido (2 mL). La capa orgánica se separa y se evapora bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 597.32
20

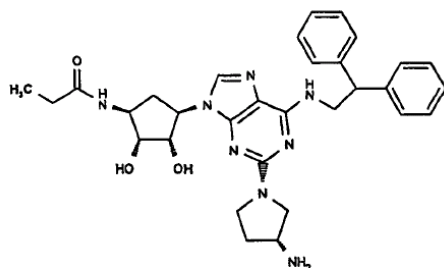
N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} - 3-fenil-propionamida

25 El compuesto del título se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -3- fenil-propionamida, (R) -pirrolidin -3- ilamina (34 mg, 0.4 mmol) y yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) para dar una mezcla de dos regioisómeros que se purifican mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) para dar un producto que es predominantemente N-
30 {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -2- fenil-acetamida. LCMS (electrorrociado): m/z [MH+] 647.47

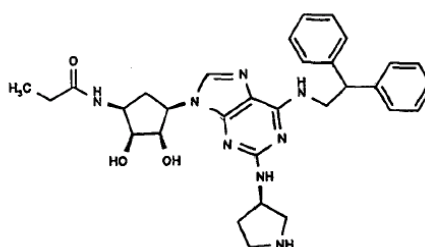
Ejemplos 36a y 36b

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

35



Ejemplo 36a



Ejemplo 36b

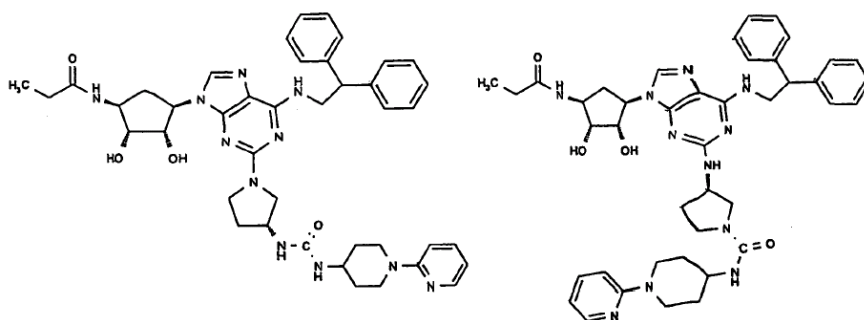
40 Estos compuestos se preparan utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 22 utilizando N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (un intermedio para preparar Ejemplo 16), (R) -pirrolidin -3- ilamina (34 mg, 0.4 mmol) y

5 yoduro de sodio (6 mg, 0.04 mmol) para dar una mezcla de dos regioisómeros, a saber N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((1S,3R) -3- Aminopirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 36a) y N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- ((R) -pirrolidin -3- il-amino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 36b), que se purifican mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) para dar un producto que es predominantemente N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2- difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida. LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 571.41

Ejemplo 37a y 37b

10 N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- {(1S,3R) -3- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida y

(3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2'] bipiridinil -4- il) -amida de ácido (R) -3- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H- purin -2- ilamino] -pirrolidina -1-carboxílico



15 Ejemplo 37a

Ejemplo 37b

Se disuelve N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida (30 mg, 0.04 mmol) en tolueno (2 mL) e iPrOH (1 mL). N- [1- (2-Piridinil) -4- piperidinil] -1H- imidazol -1-carboxamida (preparado utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 01/94368) (12 mg, 0.044 mmol) se agrega como una solución en diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 24 horas. El solvente se retira in vacuo. Los compuestos del título existen como una mezcla de dos regioisómeros, a saber N- [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- {(1S, 3R) -3- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 37a) y (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -amida de ácido (R) -3- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilaminociclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H-purin -2- ilamino] -pirrolidina -1-carboxílico (Ejemplo 37b), y se separan mediante cromatografía de columna flash (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua). LCMS (electrorrociado): m/z [MH⁺] 596.42

Las estructuras de los compuestos del Ejemplo 37a y 37b se asignan utilizando efectos de isotipo secundarios en Espectroscopía de RMN. Los efectos de isótopo son bien establecidos en espectroscopía de RMN (B. A. Bernheim y H. Batiz-Hernandez, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 3, 63-85). Se han utilizado ampliamente los efectos de isotipo primarios (L.J. Altman et al. J. Am. Chem. Soc. 100, 8264-8266), pero es el cambio de isotipo secundario que proporciona información estructural importante. Estos efectos de isotipo secundarios se observan en el espectro de RMN de núcleo ¹H o X (usualmente ¹³C) de compuestos parcialmente deuterados, una técnica conocida como SIMPLE (Secondary Isotope Multiplets of Partially Labelled Entities). La deuteración parcial de los protones intercambiables en las moléculas permite observación directa de los diferentes isotopómeros medidos bajo condiciones de intercambio lento, y se pueden analizar las separaciones de las líneas de resonancia en términos de efectos de isotipo de enlace doble y enlace triple que contribuyen al cambio de isotipo secundario inducido por deuterio. Por ejemplo, la señales de átomos de carbono únicos se observan como una serie de multipletes con relaciones de intensidad que varía cuantitativamente con relaciones 1H:2H. La magnitud de los efectos de doble o triple enlace varía con la configuración de los carbonos, y también la sustitución y unión de hidrógeno de estos grupos intercambiables. Estas formaciones de multiplete de señal y magnitud de los efectos de isótopo se utilizan para asignar y confirmar ambiguamente las estructuras del Ejemplo 37a y Ejemplo 37b.

Los espectros de protones y carbono de las dos moléculas se asignan por medio de técnicas 1- y 2-D estándar, con base en las estructuras propuestas. Los dos carbonilos de urea tienen un cambio de 157.38 ppm en el Ejemplo 37a y 156.34 ppm en el Ejemplo 37b respectivamente. Ambas unidades estructurales carbonilo se unen a dos átomos de nitrógeno, sin embargo la diferencia clave es que el Ejemplo 37a se une a dos grupos NH, mientras que el carbonilo equivalente en el Ejemplo 37b se une a un grupo NH y al nitrógeno completamente sustituido del anillo prolina.

La titulación cuidadosa de óxido de deuterio en las dos muestras resulta en una relación aproximada de 50:50 de las unidades estructurales intercambiables protonadas y deuteradas. La titulación se supervisa por medio de ¹H RMN, que mide las integrales de los protones intercambiables en la adición de alícuotas de 1 mL de D₂O. El espectro ¹³C de alta resolución luego corre en ambas muestras. El enlace de carbonilo del Ejemplo 37a muestra una estructura triplete, que solo puede surgir de la existencia de dos grupos parcialmente deuterados dentro de dos enlaces (el triplete consiste de NHCONH, [NDCONH/NDCONH] y resonancias de carbono NDCOND). Sin embargo, el carbono equivalente en el Ejemplo 37b consiste de una estructura doblete, que confirma que este enlace carbonilo se une solo a un grupo NH confirmando así su estructura.

Ejemplo 38

{2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2]bipiridinil -4- il)ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4-propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Metil éster de ácido 6- (2,2-Difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Clorhidrato de metil éster de ácido 6- (2,2-Difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

(preparado utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO2001/94368) (35 g, 85.3 mmol) se pone en un matraz bajo una atmósfera de argón. Se agregan CHCl₃ seco (300 mL) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (61 mL) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar y se retiran cualesquier volátiles in vacuo. Al aceite resultante se agrega MeOH (300 mL). El sólido blanco resultante se filtra y se lava con MeOH (2 x 200 mL) y luego se seca en un horno de vacío para dar el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz).

Metil éster de ácido 6- (2,2-Di fenil-etilamino) -9- ((1R, 4S) -4- hidroxil-ciclopent -2- enil) -9H- purina -2- carboxílico

A metil éster de ácido 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (5g 13.4 mmol) bajo una atmósfera de argón se agrega tetrahidrofurano desoxigenado seco (100 mL) y dimetil sulfóxido seco (2 mL). Luego se agrega hidruro de sodio 95 % (0.32 g, 13.4 mmol) y la solución se agita a 40° C. En forma separada a (1S, 4R) -cis 4-acetoxi -2- ciclopenten- 1-ol (1.89 g, 13.4 mmol) y trifenilfosfina (0.53 g, 2.0 mmol) en tetrahidrofurano desoxigenado seco (20 mL) se agrega tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.69 g, 0.67 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta solución se agrega a la solución de anión por medio de jeringa y la mezcla resultante luego se agita a 80 ° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, se agrega metanol y se filtra un sólido. El filtrado se concentra in vacuo y el compuesto del título se obtiene mediante la precipitación de diclorometano/ hexano. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.15 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 6.20 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.50 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (m 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 2.9(m, 1H), 1.75 (m, 1H).

Metil éster de ácido 6- (2,2-Difenil-etilamino) -9- ((1R, 4S) -4- etoxicarboniloxi-ciclopent -2- enil) -9H- purina -2- carboxílico

Se pone en un matraz metil éster de ácido 6- (2,2-Difenil-etilamino) -9- ((1R, 4S) -4- hidroxil-ciclopent -2- enil) -9H- purina -2- carboxílico (2.80 g, 6.14 mmol) secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano seco (30 mL) seguido por piridina seca (0.97 g, 12.3 mmol). Se agrega lentamente clorofornato de etilo (2.66 g, 24.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 3 horas. El solvente se retira in vacuo y el residuo se somete a partición entre diclorometano (200 mL) y 1M HCl (2x 200 mL). La capa orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 mL), agua (2 x 100 mL), solución salina (2 x 100 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y el solvente se retira in vacuo. El compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna flash (sílice, 4 % de MeOH en diclorometano). MS (ES+) m/e 528.3 (MH+).

Metil éster de ácido 9- ((1R, 4S) -4- Di-tert-butoxicarbonilamino-ciclopent -2- enil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Se disuelve metil éster de ácido 6- (2,2-Difenil-etilamino) -9- ((1R, 4S) -4- etoxicarboniloxi-ciclopent -2- enil) -9H- purina -2- carboxílico (2.2 g, 4.2 mmol) en tetrahidrofurano desoxigenado. La solución resultante se agita bajo una

atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se agregan di-t-butilo iminodicarboxilato (0.9 g, 4.2 mmol), trifenilfosfina (0.16 g, 0.63 mmol) y trietilamina (0.42 g, 4.2 mmol) seguido por tris(dibencilidenoacetona) -dipaladio(0) (0.22 g, 0.21 mmol). La mezcla de reacción luego se agita a 45° C durante 4 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente, se agrega metanol y se filtra la mezcla de reacción. El filtrado se concentra in vacuo. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía de columna (sílice, 80 % de éter en hexano) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 536.4 (MH+).

Metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- Di-tert-butoxicarbonilamino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H- purina-2- carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de metil éster de ácido 9- ((1R, 4S) -4- di-tert-butoxicarbonilamino-ciclopent -2- enil) -6- (2,2-difenil- etilamino) -9H- purina -2- carboxílico utilizando un procedimiento análogo a aquel de (1R, 2S, 3R, 5S) -3- [2- cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -5- (di-Boc-amino) -ciclopentano -1,2- diol. MS (ES+) m/e 689.4 (MH+).

Metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- Amino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Se disuelve metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- Di-tert-butoxicarbonilamino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H-purina-2- carboxílico (0.5 g, 0.73 mmol) en dioxano y se agita bajo una atmósfera de argón. Se agrega 4M HCl en dioxano (3.68 mL, 14.5 mmol) y la solución resultante se agita durante 20 horas luego se concentra in vacuo. El compuesto del título se obtiene mediante cromatografía de columna flash (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua). MS (ES+) m/e 489.3 (MH+).

Metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Se disuelve clorhidrato de metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -,4-Amino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (200 mg, 0.36 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). Se agrega diisopropiletilamina (0.16 mL, 0.9 mmol) y la solución se agita durante 10 minutos. Se agrega cloruro de propionilo (33 mg, 0.36 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detiene con metanol y el compuesto del título se obtiene mediante cromatografía de columna flash (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua). MS (ES+) m/e 545.3 (MH+).

9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi-propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico ácido (2-amino-etil) -amida

Se disuelve metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (62 mg, 1.0 mmol) en diamina de etileno (3.4 mL, 51 mmol) y la solución se agita a 105° C. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 45 minutos. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el compuesto del título se obtiene después de purificación mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua). MS (ES+) m/e 573.4 (MH+).

(2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2]bipiridinil -4- il] -ureido)etil] -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Se disuelve (2-amino-etil) -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (25 mg, 0.044 mmol) en tolueno (2 mL) y iPrOH (1 mL). N- [1- (2-Piridinil) -4- piperidinil] -1H- imidazol -1-carboxamida (preparado utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO01/94368) (12 mg, 0.044 mmol) se agrega como una solución en diclorometano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción se completa mediante LCMS después de 24 horas. El solvente se retira in vacuo. El compuesto del título se obtiene mediante cromatografía de columna flash (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua). MS (ES+) m/e 388.7 (MH+).

Un método alternativo para preparar el compuesto del Ejemplo 38 se describe adelante:

Metil éster de ácido 9- [(1R, 4S) -4- (tert-Butoxicarbonil-propionil-amino) -ciclopent -2- enil] -6 - (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Este compuesto, que es la sal de trifluoroacetato del compuesto final del Ejemplo 37, se prepara utilizando un método que es análogo a aquel utilizado para preparar metil éster de ácido 9- ((1R, 4S) -4- Di-tert-butoxicarbonilamino-ciclopent -2- enil) -6- (2,2- difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar di-t-butilo iminodicarboxilato con tert-butil éster de ácido propionilcarbámico.

Metil éster de ácido 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4- (tert-Butoxicarbonil-propionil-amino) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H-purina -2- carboxílico

A una suspensión agitada que comprende metil éster de ácido 9- [(1R, 4S) -4- (tert-butoxicarbonil-propionil-amino) -ciclopent -2- enil] -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (6.6 g, 10.82 mmol), metano sulfonamida (1.03 g, 10.82 mmol) y AD-mix- α (16.23 g) en t-butanol (40 mL) y agua (40 mL) se agrega tetróxido de osmio (3 mL de 4 % de solución en agua). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 36 horas. La mezcla de reacción se somete a partición entre acetato de etilo y agua y la porción orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra in vacuo. El producto del título se precipita a partir de metanol. El producto adicional se deriva del licor madre mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM : metanol (25:1).

10 Tert-butil éster de ácido {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- (2-Amino-etilcarbamoil) -6- (2,2-difenil-etilamin o) -purin -9- il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil] - carbámico

15 Este compuesto se prepara análogamente a (2-amino-etil) -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4-propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi-4-propionilaminociclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico con metil éster de ácido 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4- (tert-butoxi-carbonil-propionil-amino) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H-purina -2- carboxílico.

Tert-butil éster de ácido (1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etilcarbamoil} - purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -carbámico

20 Este compuesto se prepara análogamente a {2- [3- (3,4,5,6-tetra-hidro-2H- [1,2]bipiridinil -4- il)ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar (2-amino-etil) -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilaminociclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H-purina -2- carboxílico con tert-butil éster de ácido {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- (2-Aminoetilcarbamoil) -6- (2,2- difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -carbámico.

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

30 Este compuesto se prepara análogamente a metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- Amino -2,3- dihidroxiciclopentil) -6- (2,2-difenil- etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- Di-tert-butoxicarbonilamino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico con tert-butil éster de ácido (1S, 2R, 3S, 4R) -4- (6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etilcarbamoil} -purin -9- il) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -carbámico.

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

35 Este compuesto se prepara análogamente a metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4-propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar clorhidrato de metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4-amino -2,3- dihidroxi- ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H- purina -2- carboxílico con diclorhidrato de {2- [3- (3,4,5,6- tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R,4S) -4- Amino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico.

Ejemplo 39

40 Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-Difenil-etilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureido) - pirrolidin -1- il] -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida

Este compuesto se prepara análogamente a Ejemplo 22 al reemplazar {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -amida de ácido ciclopropano carboxílico con N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida y al reemplazar 2- (1-isopropil-1H-imidazol -4- il) -etilamina con 1,3-di(R) -pirrolidin -3- il-urea.

45 Ejemplo 40

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

Una mezcla que comprende diclorhidrato de {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- aminopirrolidin -1- il) -6- (2,2- difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico (0.02 g, 0.03 mmol), TEA (0.09 mL, 0.06 mmol) en eso-propanol (0.5 mL) se trata con (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil-4- il) -amida de ácido imidazol -1-carboxílico (0.04 mL de una solución 10 mg/ mL en DCM, 0.03 mmol). Después que la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se retira in vacuo y purificación del crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua-0.1 % de TFA) produce el producto del título.

Ejemplo 41

{2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- [(1R, 2S, 3R, 4S) -4- (ciclobutanocarbonil-amino) -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -6- (2,2-difeniletilamino) -9H- purina-2- carboxílico

Este compuesto se prepara análogamente a {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il)ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar (clorhidrato de 1S, 2R, 3S, 5R) -3- amino -5- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentano- 1,2-diol con diclorhidrato de {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- amino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9Hpurina-2- carboxílico.

Ejemplo 42

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

Una mezcla que comprende diclorhidrato de {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- amino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9Hpurina-2- carboxílico (0.02 g, 25 mmol), TEA (0.013 g, 125 mmol) en THF (2 mL) se trata con cloruro de acetilo (0.003 g, 40 mmol). Después que la mezcla de reacción se ha agitado a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se retira in vacuo y purificación del crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua- 0.1 % de TFA) produce el producto del título.

Ejemplo 43

Trifluoroacetato de {2- [3- ((R) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Una solución que comprende metil éster de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) - 9H-purina -2- carboxílico (0.01 g, 0.018 mmol) y 1- (2-amino-etil) -3- ((R) -1-piridin -2- il-pirrolidin- 3- il) -urea (0.022 g de una mezcla de relación 1 : 5 mol con imidazol, 0.04 mmol) en 1,2-dicloroetano : iso-propanol (0.2 mL de una mezcla 1:1) se calienta hasta reflujo durante 70 horas. El solvente se retira in vacuo y la purificación del crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-65 % de acetonitrilo en agua- 0.1 % de TFA) produce el producto del título.

Ejemplo 44

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

Trifluoroacetato de tert-butil éster de ácido {1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -piperidin-4- il} -carbámico

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difeniletilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -amida de ácido ciclopropanocarboxílico al reemplazar {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -amida de ácido ciclopropano-carboxílico con N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida y al reemplazar 2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamina con tert-butil éster de ácido piperidin -4- il-carbámico.

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

Se disuelve trifluoroacetato de tert-butil éster de ácido {1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -piperidin -4- il} -carbámico (0.02 g, 0.03 mmol) en HCl (1 mL

de una solución 1.25 M en metanol) y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira in vacuo para producir el compuesto del título.

Ejemplos 45 y 46

5 Estos compuestos, a saber trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- pirrolidin -1- il- purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida y trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- piperazin- 1- il-purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida, se preparan análogamente a trifluoroacetato de ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil-etilamino) -2- [2- (1-isopropil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] - purin- 9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -amida de ácido ciclopropanocarboxílico al reemplazar {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- cloro -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclopropanocarboxílico con N-
10 {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro- 6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida y al reemplazar 2- (1-isopropil-1Himidazol-4- il) -etilamina con la amina apropiada.

Ejemplo 47

Trifluoroacetato de {2- [3- ((S) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

15 Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de {2- [3- ((R) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico al reemplazar 1- (2-amino-etil) -3- ((R) -1-piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -urea con 1- (2-amino-etil) -3- ((S) -1- piridin -2- il-pirrolidin -3- il) -urea.

Ejemplo 48

20 [2- (3-piperidin -4- il-ureido) -etil] -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

Bencil éster de ácido 4- [3- (2- {[9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difeniletilamino) -9H- purina-2- carbonil] -amino} -etil) -ureido] -piperidina -1-carboxílico

25 A una solución de (2-amino-etil) -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) - 9H-purina -2- carboxílico (0.1 g, 174 mmol) en cloroformo (5 mL) se agrega 4-isocianato-Zpiperidina (0.045 g, 0.174 mmol) en cloroformo (5 mL). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego metanol se agrega para detener cualquier isocianato residual. El solvente se retira in vacuo para producir el compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 [2- (3-piperidin -4- il-ureido) -etil] -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

35 Una solución de bencil éster de ácido 4- [3- (2- {[9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) - 9H-purina -2- carbonil] -amino} -etil) -ureido] -piperidina -1-carboxílico (0.145 g, 0.174 mmol) en metanol (1 mL) bajo una atmósfera de Argón es se trata con hidróxido y paladio sobre carbono (0.054 g, 20 % p/p de carbono). La mezcla de reacción se pone bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se filtra. El filtrado se concentra in vacuo para producir el compuesto del título como un aceite verde.

Ejemplo 49

Trifluoroacetato de {2- [3- (1-metanosulfonil-piperidin -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- Dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico

40 A una solución de [2- (3-piperidin -4- il-ureido) -etil] -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) - 9H-purina -2- carboxílico (0.01 g, 0.0143 mmol) en DMF (1 mL) bajo una atmósfera inerte de argón se agrega trietilamina (TEA) (0.003 g, 0.0286 mmol) seguido por cloruro mesilo (0.0016 g, 0.0143 mmol). Después de reposa a temperatura ambiente durante la noche, el solvente se retira in vacuo y purificación del crudo mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua - 0.1 % de TFA) produce el producto del título.

Ejemplo 50

Trifluoroacetato N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2-Cloro -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3-dihidroxiciclopentil) -propionamida

5 Una solución que comprende tert-butil éster de ácido [(1S, 2R, 3S, 4R) -4- (2,6-dicloro-purin -9- il) -2,3- dihidroxiciclopentil] -propionil-carbámico (0.5 g, 1.1 mmol), DIPEA (0.227 mL, 1.3 mmol), 1-naftalenometilamina (0.175 mL, 1.2 mmol) en 1,2-dicloro-etano (3 mL) se calienta a 50° C durante la noche. Se agrega ácido clorhídrico (10 mL de una solución 0.1 M) a la mezcla de reacción y luego agitación, la porción orgánica se separa y se trata con TFA (1 mL). Después de reposar a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se retira in vacuo para producir el compuesto del título.

10 Ejemplo 51-53

Estos compuestos a saber,

15 Se preparan trifluoroacetato N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (3,3-dimetil-butilamino) -purin -9- il] -2,3-dihidroxiciclopentil} -propionamida (Ejemplo 51), N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida (Ejemplo 52), N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (3,3-difenil-propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida (Ejemplo 53), análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2-cloro -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) -propionamida al reemplazar 1-naftalenometilamina con la amina apropiada. Los Ejemplos 53 y 54 también se tratan con carbonato de potasio/metanol para proporcionar el producto en forma libre.

Ejemplo 54

20 Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1-Etil- propilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) -propionamida

25 Una solución que comprende N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida (0.02 g, 0.03 mmol) y 1,3-di(R) -pirrolidin -3- il-urea (0.03 g, 0.15 mmol) en DMSO (0.2 mL) se calienta a 100° C durante 24 horas. La purificación se lleva a cabo utilizando LC-MS preparativo dirigido de masa eluyendo con acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -2,3- Dihidroxi -4- {6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureid) -pirrolidin- 1- il] -purin -9- il} -ciclopentil) -propionamida

30 Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1-Etil- propilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin- 3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) -propionamida al reemplazar N- { (1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etilpropilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida con trifluoroacetato de N- ((1S,2R, 3S,4R) -4- {2-cloro -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) -propionamida.

Ejemplo 56

35 Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida

40 Se ponen N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} - propionamida (0.02 g, 0.03 mmol), (3R) -3- (BOC-amino)pirrolidina (0.028 g, 0.15 mmol) y yoduro de sodio (0.004 g, 0.03 mmol) en un recipiente de microondas de 0.5-2.5 mL. Se agregan acetonitrilo (0.25 mL) y NMP (0.25 mL) y la mezcla de reacción se calienta utilizando radiación por microondas en un reactor de microondas Personal Chemistry Emrys™ Optimizer a 160° C durante 30 minutos. Se agregan DCM (3 mL) y agua (3 mL) a la mezcla de reacción y luego agitación, la porción orgánica se separa y se trata con TFA (0.5 mL). Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche purificación se lleva a cabo utilizando LC-MS preparativo dirigido de masa eluyendo con acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 57

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) - propionamida

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- Amino-pirrolidin -1- il) -6- (1-etil- propilamino) - purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida al reemplazar N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida con trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro- 6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida.

5 Ejemplos 58 y 59

Estos compuestos, a saber trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil- propilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 58) y trifluoroacetato de N- ((1S, 2R,3S,4R) -4- {6- (3,3-difenil- propilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 59), se preparan análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1- etil- propilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida al reemplazar N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] - propionamida con los materiales de partida apropiados, cuyas preparaciones se describen aquí.

Ejemplos 60 y 61

Estos compuestos, a saber trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (2,2-difenil- propilamino) -2- [2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 60) y trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (3,3- difenil- propil- amino) -2- [2- (1- etil- 1H- imidazol-4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi- ciclopentil] - propionamida (Ejemplo 61), se preparan análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- amino- pirrolidin -1- il) -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida al reemplazar (3R) -3- (BOC-amino)pirrolidina con 2- (1-etil -1H- imidazol -4- il) -etilamina y al reemplazar N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etilpropilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida con los materiales de partida apropiados, cuyas preparaciones se describen aquí.

Ejemplo 62

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (3,3-Dimetil-butilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin -3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1-etil- propilamino) -2- ((R) -3- ((R) -3- pirrolidin- 3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida al reemplazar N- { (1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etilpropilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] - propionamida con trifluoroacetato de N- ((1S,2R, 3S,4R) -4- [2-cloro -6- (3,3-dimetil-butilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida.

Ejemplo 63

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (1-Etil- propilamino) -2- ((S) -1-hidroxiimatil -2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil] -propionamida

Este compuesto se prepara análogamente a N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- ((S) -1- hidroximatil-2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 16) al reemplazar N- { (1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 4) con N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 14).

Ejemplo 64

Trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1-Etil- propilamino) -2- (((R) -1-etil-pirrolidin -2- ilmetil) -amino) -purin -9- il} -2,3- dihidroxociclopentil] - propionamida

Este compuesto se prepara análogamente a N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- ((S) -1-hidroxiimatil -2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 16) al reemplazar N- { (1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 4) con N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil] -propionamida (Ejemplo 14) y al reemplazar (S) -2- amino -3- fenil-propan -1-ol con C- ((R) -1-etil-pirrolidin -2- il) -metilamina.

Ejemplo 65

Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6-Amino -2- ((S) -1-hidroximatil -2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

5 N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2-Cloro -6- [(9H-fluoren -9- ilmetil) -amino] -purin-9 - il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) - propionamida

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2-cloro -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin- 9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 50) al reemplazar 1-naftalenometilamina con C- (9H-fluoren -9- il) -metilamina.

10 Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6-Amino -2- ((S) -1-hidroximatil -2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} - propionamida

15 Este compuesto se prepara análogamente a N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- ((S) -1-hidroximatil-2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 16) al reemplazar N- { (1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 4) con N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2-cloro -6- [(9H-fluoren -9- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxiciclopentil) - propionamida.

Ejemplo 66

Trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -2,3- Dihidroxi -4- [6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) -purin -9- il] -ciclopentil} - propionamida

20 Este compuesto se prepara análogamente a N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2-difenil-etilamino) -2- ((S) -1-hidroximatil-2- fenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 16) al reemplazar N- { (1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 4) con trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2-cloro -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3-dihidroxiciclopentil) -propionamida (Ejemplo 50) y al reemplazar (S) -2- amino -3- fenil-propan -1-ol con 2-piperidin -1- il-etilamina.

Ejemplo 67-69

30 Estos compuestos a saber, trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2- (4-amino-ciclohexilamino) -6- [(naftalen -1- ilmetil) - amino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 67), trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -2,3- dihidroxi -4- {2- [2- (1H-imidazol -4- il) -etilamino] -6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 68) y trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {2- [((R) -1-Etil-pirrolidin -2- ilmetil) -amino] -6- [(naftalen- 1- ilmetil) -amino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 69) se preparan análogamente a trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -2,3- dihidroxi -4- [6- [(naftalen -1- ilmetil) -amino] -2- (2-piperidin -1- il-etilamino) - purin -9- il] -ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 66) al reemplazar 2-piperidin -1- il-etilamina con la amina apropiada.

Ejemplo 70

35 Estos compuestos a saber, trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- (4-amino-ciclohexilamino) -6- (3,3-dimetil-butilamino) - purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 70), trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (3,3- dimetil-butilamino) -2- [2- (1H-imidazol -4- il) -etilamino] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) - propionamida (Ejemplo 71) y trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (3,3-Dimetil-butilamino) -2- [((R) -1-etil-pirrolidin -2- ilmetil) -amino] - purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 72) se preparan análogamente a N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [6- (2,2- difenil- etilamino) -2- ((S) -1- hidroxi- metil-2- fenil- etilamino) - purin- 9- il] -2,3- dihidroxi- ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 16) al reemplazar N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) - purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 4) con trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (3,3-dimetil-butilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 51) y al reemplazar L-fenilalaninol con la amina apropiada.

Ejemplo 73

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

Una solución de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3-dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 36) (23 mg, 40 mmol) en THF (1 mL) se trata con TEA (7.3 mg, 72 mmol) y luego se agrega a 2,6-dicloro -4- isocianato-piridina (6.8 mg 36 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y luego se deja reposar durante la noche. El solvente se retira in vacuo y purificación mediante LC-MS preparativo dirigido de masa eluyendo con acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 74

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

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- {(R) -3- [3- (2,6-dicloropiridin -4- il) -ureido] -pirrolidin- 1- il] -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxiciclopentil} -propionamida (Ejemplo 73) al reemplazar isocianato de 2,6-dicloro -4- isocianato-piridina con 2-tienilo.

Ejemplo 75

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

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- acetilamino -2,3- dihidroxiciclopentil) -6- (2,2- difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (Ej. 42) al reemplazar diclorhidrato de {2- [3- (3,4,5,6-tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil -4- il) -ureido] -etil} -amida de ácido 9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -4- amino -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purina -2- carboxílico (un intermedio para preparar Ejemplo 38) con N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difenil- etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 36) y al reemplazar acetilo cloruro con 3-isocianato-piridina.

Ejemplo 76

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

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1-etil- propilamino) -2- [(R) -3- ((R) -3- pirrolidin- 3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 54) al reemplazar N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (1-etil- propilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 14) con {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2-cloro -6- (2,2-difenil-etilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -amida de ácido ciclobutanocarboxílico (un intermedio utilizado para preparar el Ejemplo 23).

Ejemplo 77

Trifluoroacetato de {(R) -1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -amida de ácido 4-Metil-piperazina -1-carboxílico

{(R) -1- [9- ((3aS, 4R ,6S, 6aR) -2,2-dimetil -6- propionilamino-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-4- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -amida de ácido Imidazol -1-carboxílico

Una mezcla que comprende N- {(3aR, 4S, 6R, 6aS) -6- [2- ((R) -3- amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difeniletilamino) -purin- 9- il] -2,2-dimetil-tetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol -4- il} -propionamida (ver preparación de los intermedios) (0.24 g, 0.39 mmol) y CDI (0.275 g, 1.7 mmol) en DCM se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La purificación de la mezcla resultante mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-5 % de MeOH en DCM produce el compuesto del título como un aceite amarillo. El compuesto existe como una mezcla del intermedio imidazol-urea junto con cantidades variables del isocianato correspondiente y imidazol que son igualmente adecuados como precursores para ureas.

Trifluoroacetato de {(R) -1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) - 6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -amida de ácido 4-Metil-piperazina -1-carboxílico

Una solución de {(R) -1- [9- ((3aS, 4R ,6S, 6aR) -2,2-dimetil -6- propionilamino-tetrahidro- ciclopenta[1,3]dioxol -4- il) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -amida de ácido imidazol -1-carboxílico (25 mg, 40 mmol) en DCM (1 mL) se agrega a 1-metil piperazina (4 mg, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retira in vacuo y el producto crudo se trata con 1:1 TFA/agua (1 mL) y se

agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentra in vacuo y se purifica mediante LC-MS preparativo dirigido de masa eluyendo con acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 78

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

Este compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de {(R) -1- [9- ((1R, 2S, 3R, 4S) -2,3- dihidroxi -4- propionilamino-ciclopentil) -6- (2,2-difenil-etilamino) -9H- purin -2- il] -pirrolidin -3- il} -amida de ácido 4-metil-piperazina -1-carboxílico (Ejemplo 77) al reemplazar 1-metil piperazina con 2-amino piridina.

10 Ejemplo 79

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

- 15 Una mezcla que comprende N- {(1S, 2R, 3S, 4R) -4- [2- ((R) -3- amino-pirrolidin -1- il) -6- (2,2-difeniletilamino) -purin -9- il] -2,3- dihidroxi-ciclopentil} -propionamida (Ejemplo 36) (16.6 mg, 29 mmol) y fenil éster de ácido piridin -4- il-carbámico [preparado de acuerdo con el procedimiento reportado en the Journal de Medicinal Chemistry (2005), 48(6), 1857-1872] (6.9 mg, 32 mmol) en NMP (0.5 mL) se calienta a 100 ° C durante 1 hora y luego se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La purificación del producto mediante cromatografía de columna de fase inversa (Isolute™ C18, 0-100 % de acetonitrilo en agua- 0.1 % de HCl) proporciona el compuesto del título. [MH+ 691].

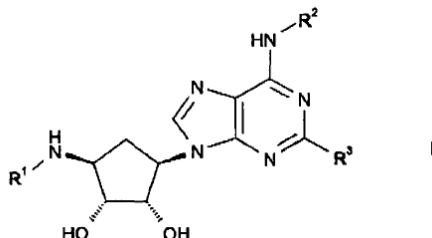
20 Ejemplo 80

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

- 25 El siguiente compuesto se prepara análogamente a trifluoroacetato de N- ((1S, 2R, 3S, 4R) -4- {6- (1-etilpropilamino) -2- [(R) -3- ((R) - 3-pirrolidin -3- ilureido) -pirrolidin -1- il] -purin -9- il} -2,3- dihidroxi-ciclopentil) -propionamida (Ejemplo 54)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



en forma de sal o libre, en donde

- 5 R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, -SO₂-alquilo C₁-C₈, aralquilcarbonilo C₇-C₁₄ o -C(=O)-C(=O)-NH-alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por R⁴;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀; R³ es halo o alquinilo C₂-C₈,
- o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,
- o R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵,
- 10 o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,
- o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁷,
- o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;
- R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por alquilo C₁-C₈; y
- 15 R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por halo, alquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, o un anillo 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.
- 20

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

- R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄, cicloalquilcarbonilo C₃-C₅, -SO₂-alquilo C₁-C₄, aralquilcarbonilo C₇-C₁₀ o -C(=O)-C(=O)-NH-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en una posición por R⁴;
- R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido o alquilo C₁-C₅ sustituido en una posición por arilo C₆-C₁₀;
- 25 R³ es halo o alquinilo C₂-C₆,
- o R³ es amino opcionalmente sustituido en una posición por cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido en una posición por amino,
- o R³ es alquilamino C₁-C₄ sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, fenilo o por R⁵,
- o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido en una posición por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,
- 30 o R³ es -NH-R⁶ opcionalmente sustituido en una posición por -NH-C(=O)-NH-R⁷,
- o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ sustituido en una posición por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en una posición por alquilo C₁-C₄; y

5 R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente en una o dos posiciones por halo, alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, o un anillo heterocíclico N de 5 o 6 miembros.

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

10 R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₈, cicloalquilcarbonilo C₃-C₈, -SO₂-alquilo C₁-C₈, aralquilcarbonilo C₇-C₁₄ o -C(=O)-C(=O)-NH-alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

R³ es halo o alquinilo C₂-C₈,

o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,

o R³ es alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxí, arilo C₆-C₁₀ o por R⁵,

15 o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente un anillo 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; y

20 R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo 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, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por un anillo 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.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

25 R¹ es alquilcarbonilo C₁-C₄, cicloalquilcarbonilo C₃-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₄, aralquilcarbonilo C₇-C₁₀ o -C(=O)-C(=O)-NH-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por R⁴;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

R³ es halo o alquinilo C₂-C₅,

o R³ es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por amino,

o R³ es alquilamino C₁-C₄ opcionalmente sustituido por hidroxí, arilo C₆-C₈ o por R⁵,

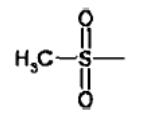
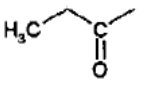
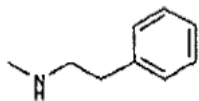
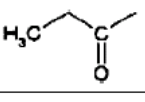
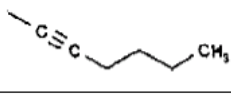
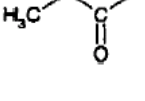
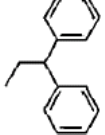
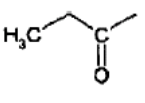
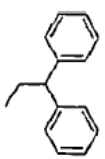
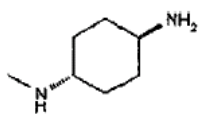
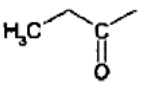
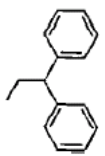
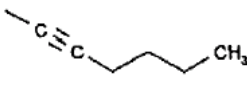
30 o R³ es R⁶ opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R⁷,

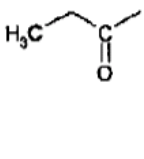
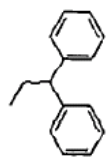
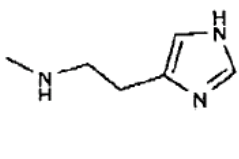
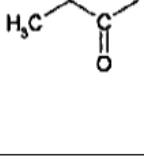
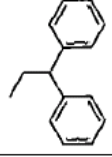
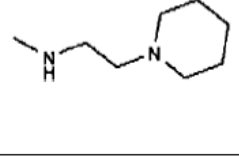
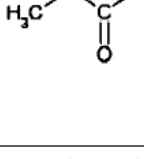
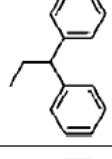
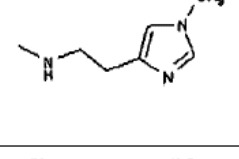
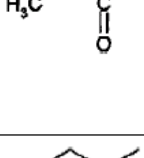
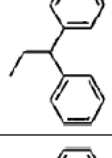
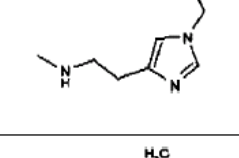
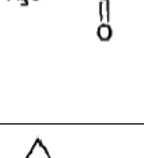
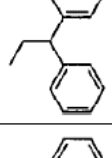
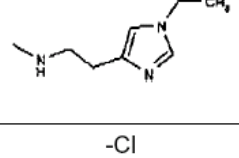
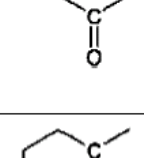
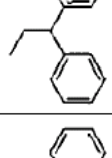
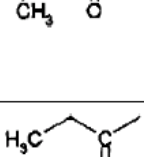
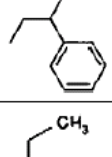
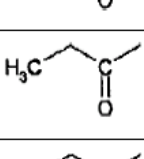
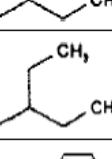
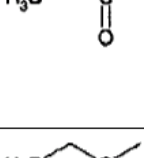
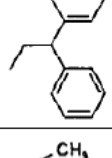
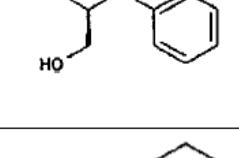
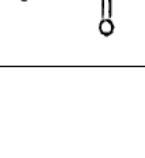
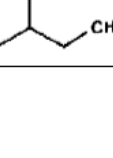
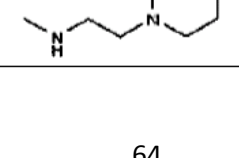
o R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸;

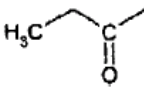
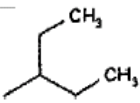
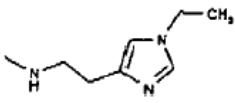
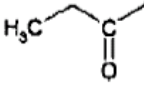
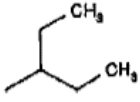
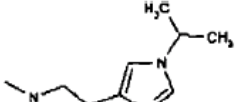
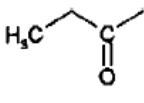
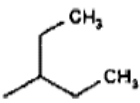
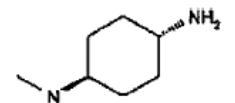
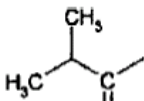
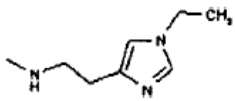
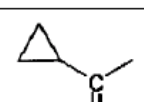
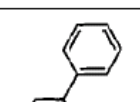
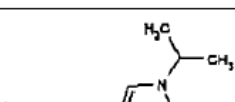
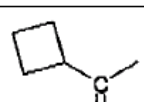
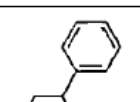
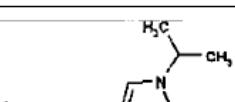
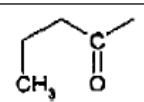
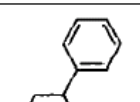
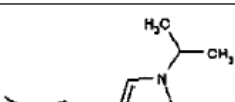
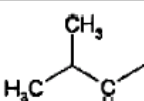
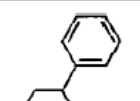
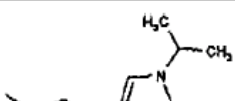
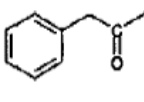
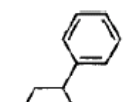
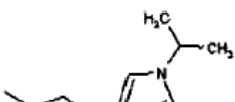
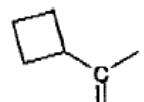
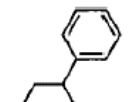

R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

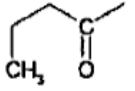
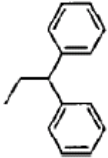
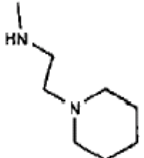
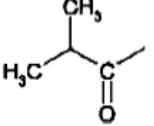
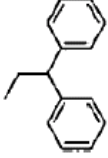
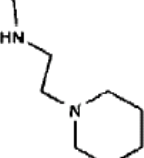
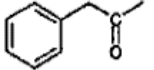
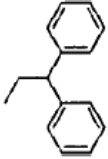
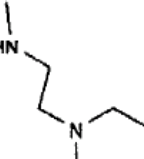
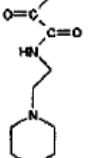
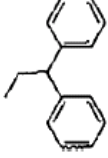
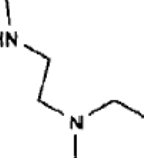
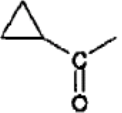
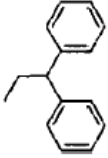
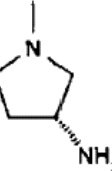
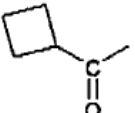
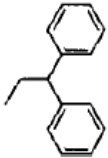
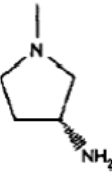
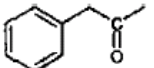
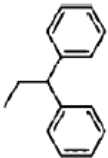
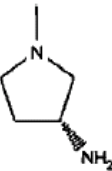
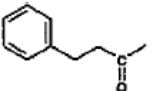
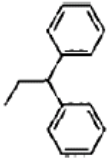
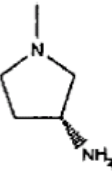
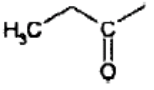
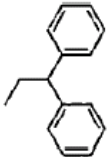
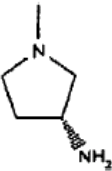
35 R⁷ y R⁸ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre.

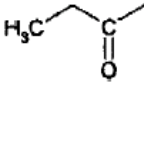
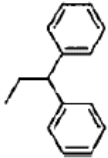
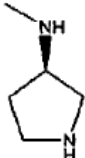
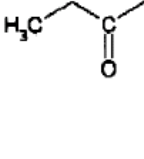
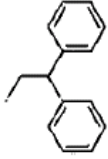
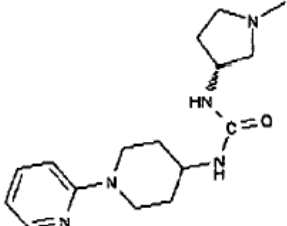
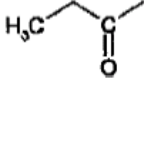
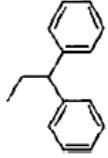
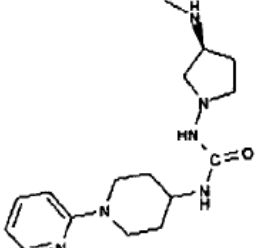
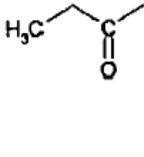
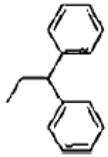
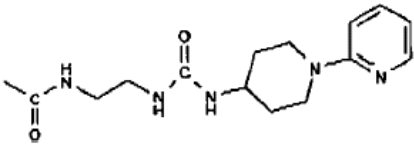
5. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹, R² y R³ son como se muestra en las siguientes tablas.

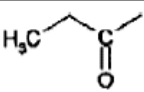
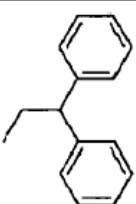
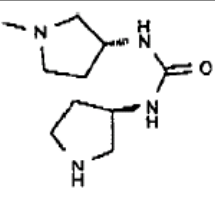
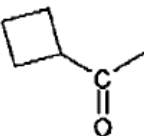
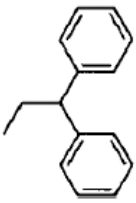
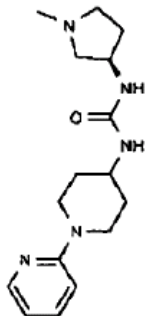
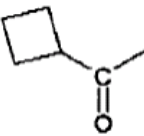
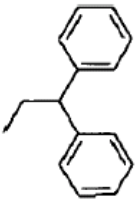
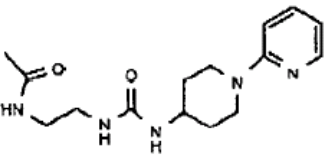
R ¹	R ²	R ³
	-H	-Cl
	-H	
	-H	
		Cl
		
		

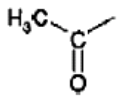
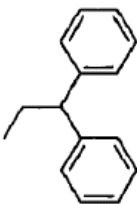
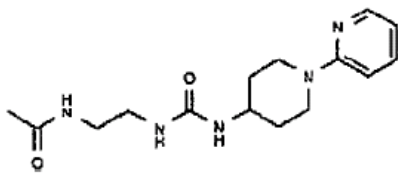
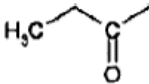
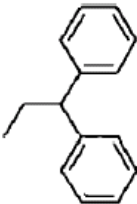
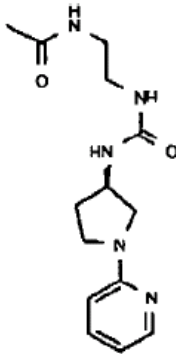
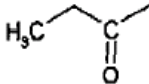
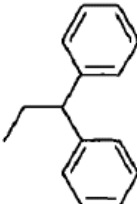
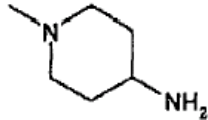
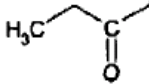
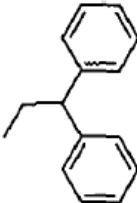
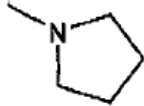
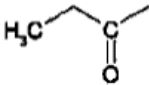
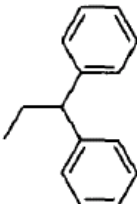
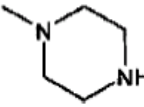
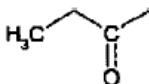
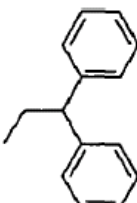
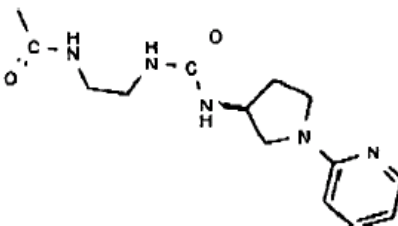
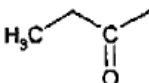
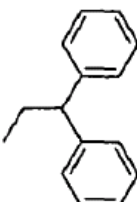
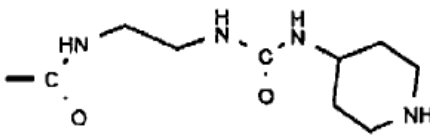
R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		
		

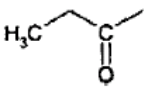
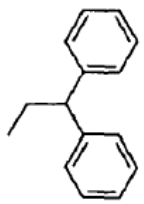
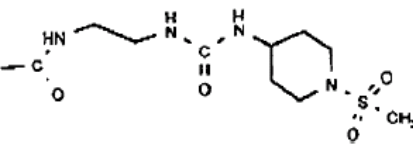
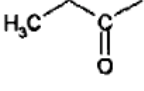
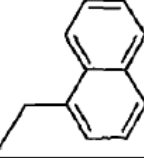
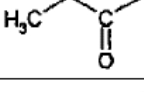

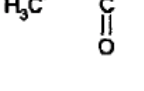
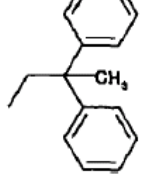
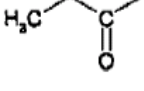
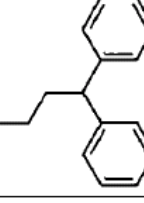
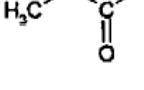
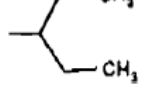
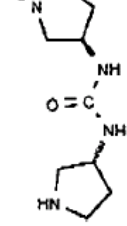
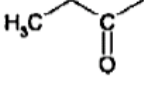
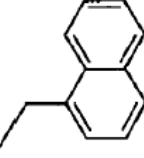
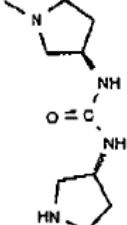
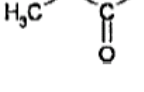
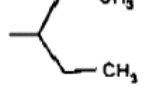
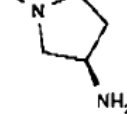
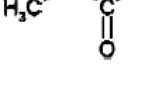
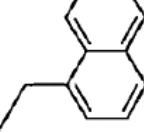
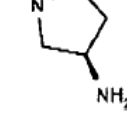
R ¹	R ²	R ³
		
		
		
	-H	
		
		
		
		
		
		

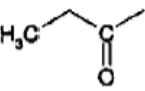
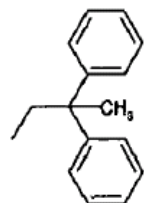
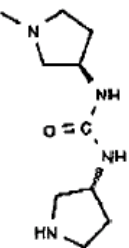
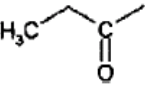
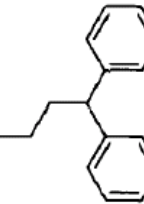
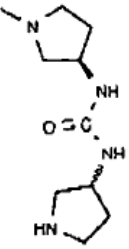
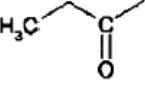
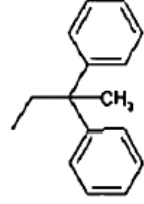
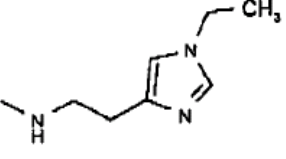
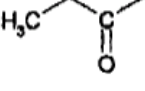
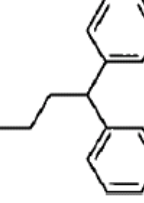
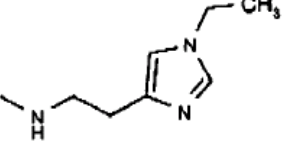
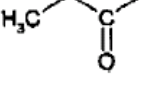

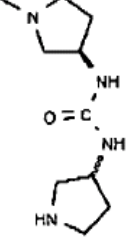
R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		
		
		
		
		

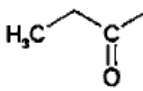
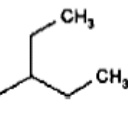
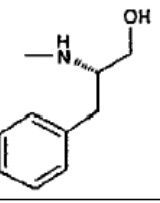
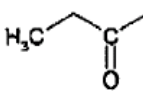
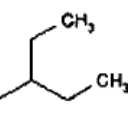
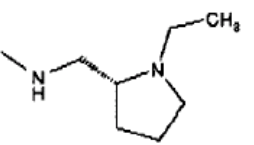
R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		

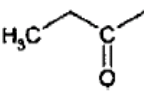
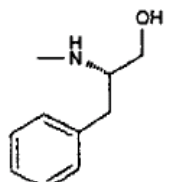
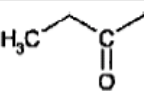
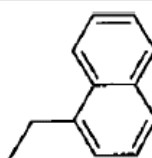
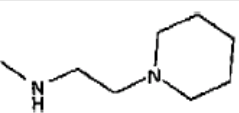
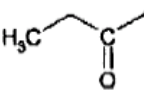
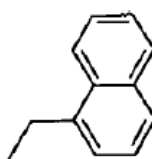
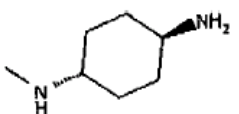
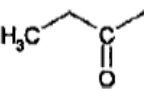
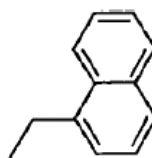
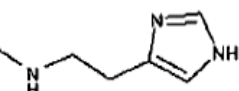
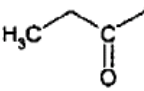
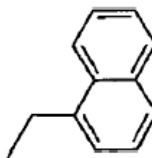
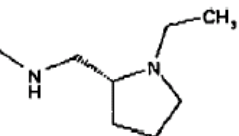
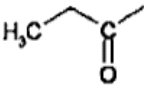
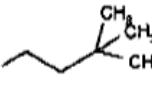
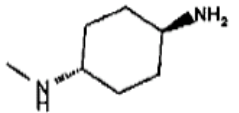
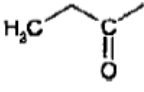
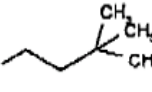
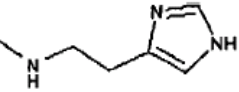
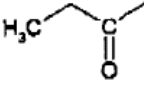
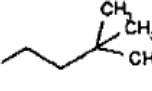
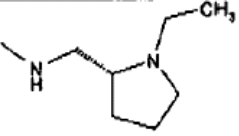
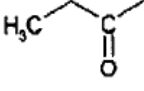
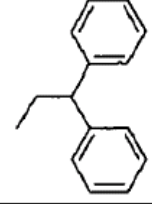
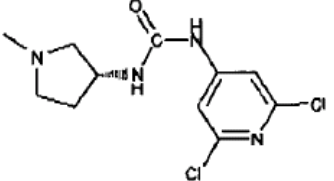
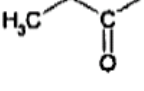
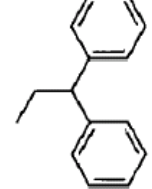
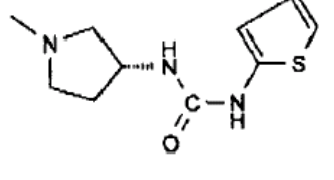
R1	R2	R3
		
		
		

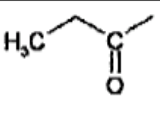
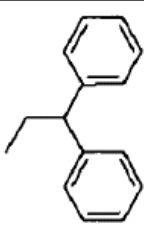
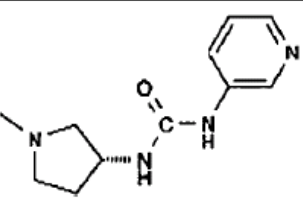
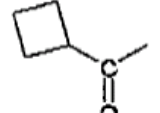
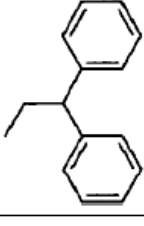
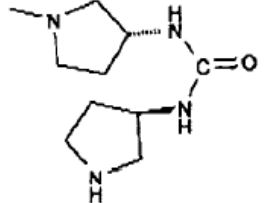
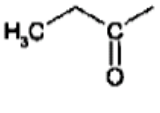
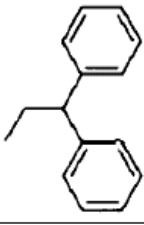
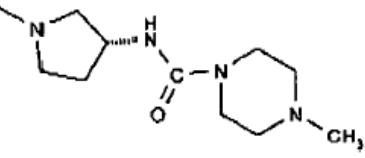
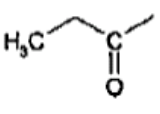
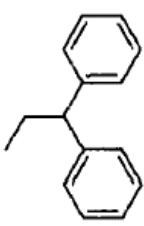
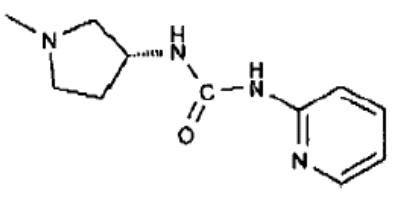
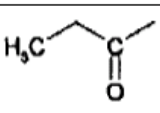
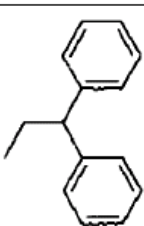
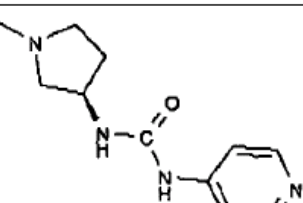
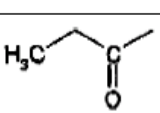
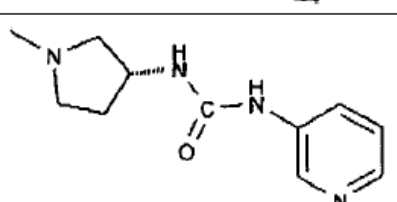
R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		
		
		

R ¹	R ²	R ³
		
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		
		
		
		

R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		

R ¹	R ²	R ³
		
		

R ¹	R ²	R ³
	-H	
		
		
		
		
		
		
		
		
		

R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		
	-H	

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

5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo, dicho compuesto y dicha sustancia de fármaco está en la misma composición farmacéutica o una composición farmacéutica diferente.

8. Una composición farmacéutica que comprenden como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende adicionalmente una sustancia de fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo.

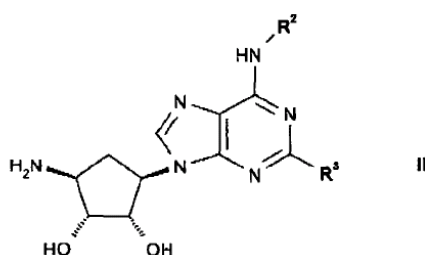
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la activación del receptor A_{2A} de adenosina.

5 11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

12. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 en forma de sal o libre que comprende

(i)

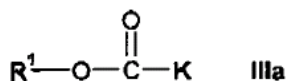
10 (A) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



en donde R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula III

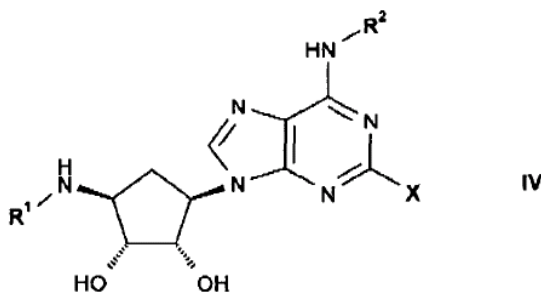


o una Fórmula IIIa



15 en donde R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_8 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 o aralquilcarbonilo C_7-C_{14} , X^a es un grupo saliente y K es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 , en la presencia de una base;

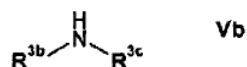
20 (B) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es amino sustituido por cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido por amino o R^3 es alquilamino C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo C_6-C_{10} o por R^5 , o R^3 es R^6 opcionalmente sustituido por amino o $-NH-C(=O)-NH-R^7$, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV



en donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1 y X es halo, con un compuesto de la Fórmula Va o la Fórmula Vb

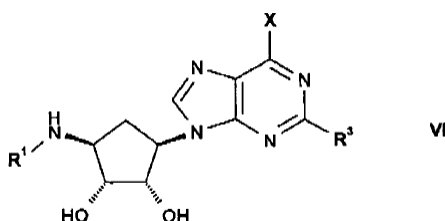


Va



5 en donde R^{3a} es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por amino o R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido por hidroxilo, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o por R^5 , en donde R^5 es como se define en la reivindicación 1, y R^{3b} y R^{3c} juntos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno y es amino opcionalmente sustituido o $-\text{NH-C(=O)-NH-R}^7$, en donde R^7 es como se define en la reivindicación 1;

(C) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VI

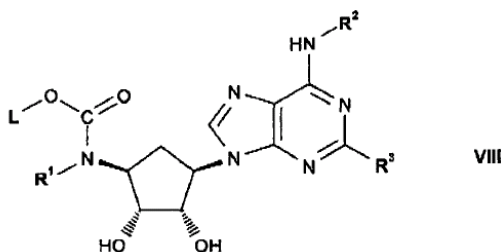


en donde R^1 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y X es halo, con un compuesto de la Fórmula VII



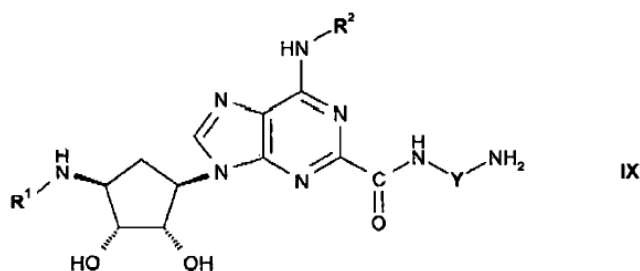
10 en donde R^2 es como se define en la reivindicación 1, en la presencia de una base;

(D) para la preparación de compuestos de la Fórmula I, desproteger un compuesto de la Fórmula VIII

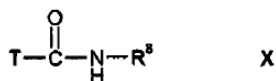


en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1 y L es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$;

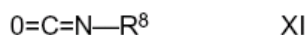
15 (E) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R^3 es alquilaminocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o cicloalquilaminocarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido por $-\text{NH-C(=O)-NH-R}^8$, en donde R^8 es como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IX



en donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1 y Y es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ en la presencia de una base, con un compuesto de la Fórmula X



o un compuesto de la Fórmula XI



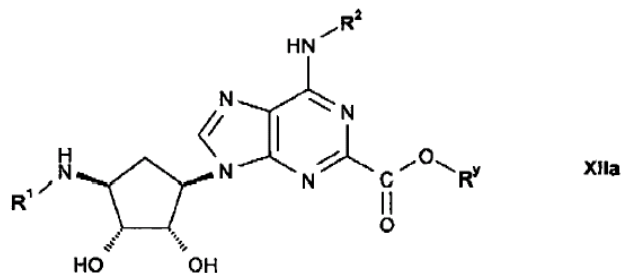
5 en donde T es ariloxi C₆-C₁₀ o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y R⁸ es como se define en la reivindicación 1;

(F) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquínilo C₂-C₈, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV en donde R¹ y R² son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula XII

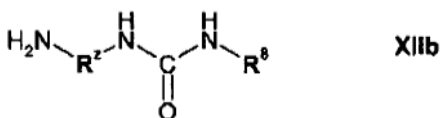


en donde R^x es alquilo C₁-C₈, en la presencia de una base y un catalizador;

(G) para la preparación de los compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido -NH-C(=O)-NH-R⁸, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIa



15 en donde R¹ y R² son como se define en la reivindicación 1 y R^y es alquilo C₁-C₈, opcionalmente en la presencia de una base, con un compuesto de la Fórmula XIIb

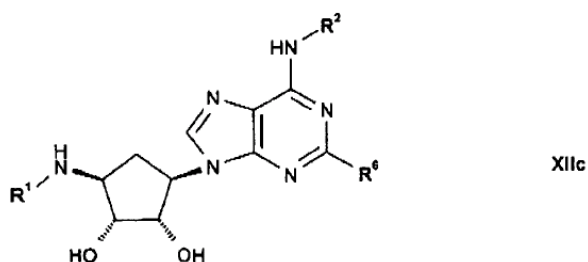


en donde R^z es alquilo C₁-C₈ y -NH-C(=O)-NH-R⁸ es como se define en la reivindicación 1; o

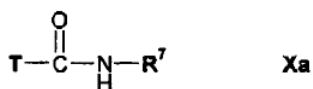
20 (H) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸, en donde R⁸ es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo se sustituye por alquilsulfonilo C₁-C₈, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde R³ es alquilaminocarbonilo C₁-C₈ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁸, en donde R⁸ es un anillo 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 con un agente sulfonilante en la presencia de una base;

25

(I) para la preparación de los compuestos de la Fórmula I en donde R³ es R⁶ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁷, en donde R⁷ es como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIIc

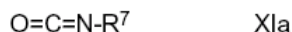


en donde R¹ y R² son como se define en la reivindicación 1 y R⁶ es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituido en una posición por amino, con un compuesto de la Fórmula Xa



5

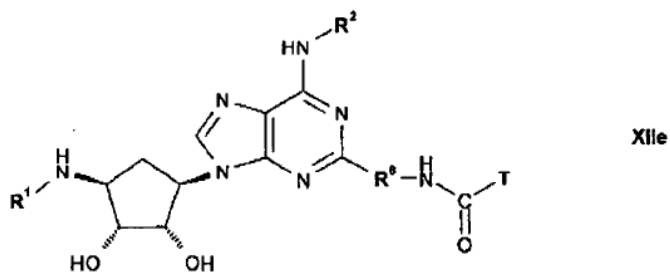
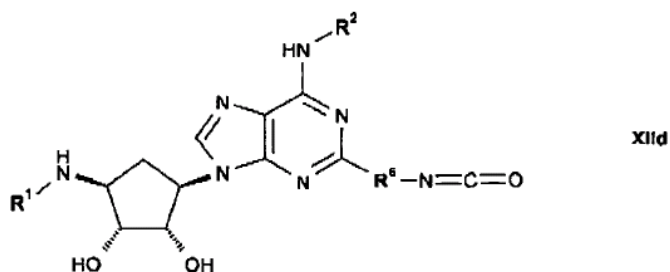
o un compuesto de la Fórmula XIa



en donde T es ariloxi C₆-C₁₀ o un anillo 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 y R⁸ es como se define en la reivindicación 1;

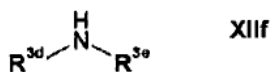
10

(J) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es R⁶ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁷, en donde R⁷ es como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIId o XIIf o una forma protegida del mismo



15

en donde R¹, R² son R⁶ son como se define en la reivindicación 1 y T es ariloxi C₆-C₁₀ o un anillo 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, con un compuesto de la Fórmula XIIIf



5 y R^{3d} y R^{3e} juntos forman un anillo heterocíclico N de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente por halo, ciano, oxo, hidroxí, carboxi, amino, nitro, alquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido por aminocarbonilo, o un anillo 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; o

10 (K) para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde R³ es R⁶ sustituido por -NH-C(=O)-NH-R⁷, en donde R⁷ es como se definió aquí anteriormente, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIId o XIIf, en donde R¹, R² son R⁶ son como se define en la reivindicación 1 y T es ariloxi C₆-C₁₀ o un anillo 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, con un compuesto de la Fórmula XIIf



en donde R⁷ es como se define en la reivindicación 1; y

15 (ii) retirar cualesquier grupos protectores y recuperar el compuesto resultante de la Fórmula Ia en forma de sal o libre.