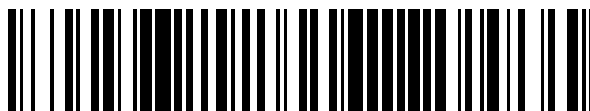


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 317**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/16** (2006.01)

**C07D 473/18** (2006.01)

**C07D 473/34** (2006.01)

**C07H 19/167** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61K 31/7076** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 10192555 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2322525**

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

30 Prioridad:

**21.04.2006 GB 0607947**

**31.01.2007 EP 07101483**

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

**28.01.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FAIRHURST, ROBIN ALEC;**

**TAYLOR, ROGER JOHN y**

**COX, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 440 317 T3**

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

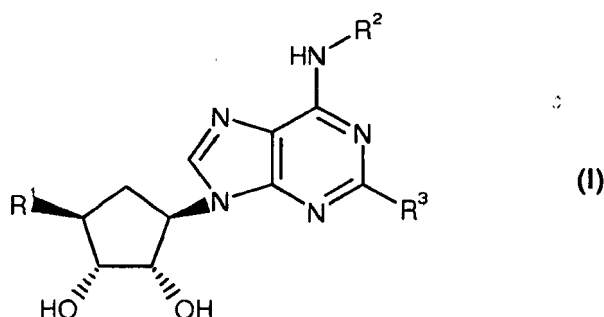
## DESCRIPCIÓN

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

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

5 Los documentos WO2001/060835 y WO2005/084653 dan a conocer derivados de purina y su uso como agonistas de receptor de adenosina.

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



en los que:

10 R<sup>1</sup> se selecciona de NHCO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido con OH;

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH,

R<sup>3</sup> es alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquilamino-carbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino o -NH-C(=O)-NH-R<sup>3d</sup>, o

15 R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene desde 1 hasta 4 átomos de nitrógeno de anillo y que contiene opcionalmente desde 1 hasta 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando ese grupo opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>4</sup>;

20 R<sup>3d</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, ciano, oxo, OH, carboxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con aminocarbonilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo también opcionalmente sustituido con halo, ciano, oxo, OH, carboxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

30 R<sup>4</sup> se selecciona de OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4c</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4d</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>4e</sup>, NR<sup>4f</sup>C(O)NR<sup>4e</sup>R<sup>4h</sup>, NR<sup>4f</sup>C(O)NR<sup>4g</sup>R<sup>4h</sup>, NR<sup>4f</sup>C(O)OR<sup>4j</sup>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)aminocarbonilo, COOR<sup>4k</sup>, C(O)R<sup>4l</sup>, NHC(O)R<sup>4q</sup>, NHC(=NR<sup>4m</sup>)N(R<sup>4n</sup>)R<sup>4o</sup> y un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con COOR<sup>4p</sup>;

R<sup>4a</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>4f</sup>, R<sup>4h</sup> y R<sup>4i</sup> son, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

35 R<sup>4b</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;

- R<sup>4d</sup>, R<sup>4e</sup> y R<sup>4j</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;
- 5 R<sup>4g</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN o 0-3 R<sup>5</sup>, o
- R<sup>4g</sup> es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno, o
- R<sup>4g</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN, -C(=NH)NH<sub>2</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o
- 10 R<sup>4g</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;
- R<sup>4k</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 15 R<sup>4l</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, NHR<sup>6</sup> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- R<sup>4m</sup> es H o CN;
- R<sup>4n</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
- R<sup>4o</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH o con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN o 0-3 R<sup>5</sup>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno;
- 20 R<sup>4p</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;
- 25 R<sup>4q</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, C(=NH)NH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;
- 30 R<sup>5</sup> se selecciona de OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, NHC(O)R<sup>5c</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5e</sup>, NR<sup>5f</sup>C(O)NR<sup>5g</sup>R<sup>5h</sup>, NR<sup>5i</sup>C(O)OR<sup>5j</sup>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)aminocarbonilo, COOR<sup>5k</sup>, C(O)R<sup>5l</sup>, un C(O)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -halógeno o SOR<sup>10</sup>, C(O)NHR<sup>5m</sup> y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>7</sup>;
- 35 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5h</sup> y R<sup>5i</sup> son, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;
- R<sup>5d</sup>, R<sup>5e</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5j</sup> y R<sup>5m</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con COOR<sup>8</sup>;
- 40 R<sup>5k</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 45 R<sup>5l</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con COOR<sup>9</sup>;
- R<sup>6</sup> es COOR<sup>6a</sup> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo

seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con COOR<sup>6b</sup>;

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; y

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, o NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

5 Según la fórmula (I), R<sup>1</sup> es preferiblemente NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Según la fórmula (I), R<sup>2</sup> se selecciona adecuadamente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, preferiblemente arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> es fenilo sustituido con un OH.

10 Según la fórmula (I), R<sup>3</sup> es adecuadamente un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros unido en N que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Este grupo heterocíclico es preferiblemente una pirrolidina, o pirazol. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con NR<sup>4f</sup>C(O)NR<sup>4g</sup>R<sup>4h</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4q</sup> y NHC(=NR<sup>4m</sup>)N(R<sup>4n</sup>)R<sup>4o</sup>, en el que R<sup>4a</sup> es preferiblemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo metilo) y R<sup>4f</sup> y R<sup>4h</sup> son preferiblemente H. R<sup>4b</sup> se selecciona de H y grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>, R<sup>4o</sup> es preferiblemente H o un 4,5-dihidro-1H-imidazol.

15 Según la fórmula (I), R<sup>4g</sup> es adecuadamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, CN o 0-3 R<sup>5</sup>. R<sup>4g</sup> es preferiblemente un metileno sustituido con una piridina en el que la piridina está opcionalmente sustituida con un CN.

20 Según la fórmula (I), R<sup>4g</sup> es también adecuadamente arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno, R<sup>4g</sup> es preferiblemente un fenilo que está opcionalmente sustituido con un OH o un SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Según la fórmula (I), R<sup>4g</sup> es también adecuadamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, CN, -C(=NH)NH<sub>2</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. R<sup>4g</sup> es preferiblemente un grupo bencilo opcionalmente sustituido con un OH o un -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

25 Según la fórmula (I), R<sup>4g</sup> es también adecuadamente grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>; R<sup>4g</sup> es preferiblemente una piridina opcionalmente sustituida con CN o pirrolidina sustituida con un C(O)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -halógeno o SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>. Preferiblemente el C(O)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> es C(O)-ácido benzoico.

30 Según la fórmula (I), R<sup>4m</sup> es CN.

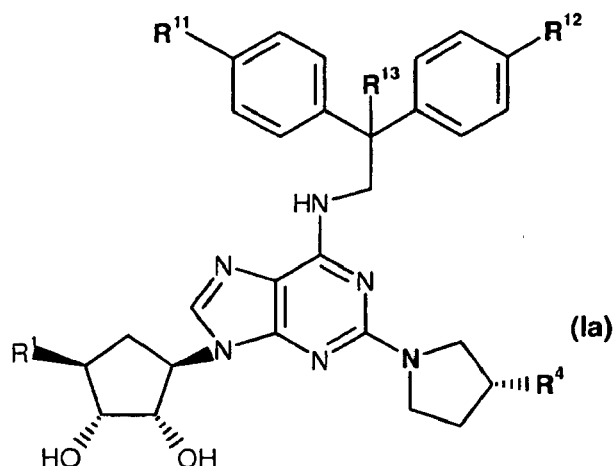
Según la fórmula (1) R<sup>4n</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Preferiblemente, R<sup>4n</sup> es H.

35 Según la fórmula (I), R<sup>4o</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH o con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN o 0-3 R<sup>5</sup>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno. R<sup>4o</sup> es preferiblemente un metileno sustituido con una piridina no sustituida o fenilo opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Según la fórmula (I), R<sup>4q</sup> es adecuadamente fenilo sustituido con OH, C(=NH)NH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

40 Según la fórmula (I), R<sup>4q</sup> es también adecuadamente grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>. Preferiblemente, R<sup>4q</sup> es un grupo heterocíclico de 6 miembros (por ejemplo piridina) sustituido con un grupo heterocíclico de 6 miembros (por ejemplo morfolina).

45 Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula la



en los que

$R^1$  es  $\text{NHCO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

$R^4$  es  $\text{NR}^{4f}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4g}\text{R}^{4h}$ ,  $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4c}$  y  $\text{NHC}(\text{=NR}^{4j})\text{N}(\text{R}^{4n})\text{R}^{4o}$ ;

5  $R^{4a}$  se selecciona de H y alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

$R^{4b}$  se selecciona de H, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  y grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3  $\text{R}^5$ ;

$R^{4f}$  y  $R^{4h}$  son H;

10  $R^{4g}$  es alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con CN, o

$R^{4g}$  es un arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH o  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ , o

$R^{4g}$  es un alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sustituido con arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con  $\text{OH-C}(\text{=NH})\text{NH}_2$ , o

15  $R^{4g}$  es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3  $\text{R}^5$ ;

$R^{4m}$  es CN;

$R^{4n}$  es H o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

20  $R^{4o}$  es H, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con OH o con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ , un alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sustituido con arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , halógeno, arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  u O-arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ;

25  $R^{4q}$  es arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH,  $\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$  o  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

$R^5$  es  $\text{C}(\text{O})$ -arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , -halógeno o  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ;

$R^{10}$  es  $\text{NH}_2$ ;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan, independientemente, de H, OH, halógeno y O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ; y

R<sup>13</sup> se selecciona de H u OH.

#### Definiciones

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

- 5 “Opcionalmente sustituido” significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones con uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales indicados a continuación en el presente documento.
- “Halo” o “halógeno”, tal como se usa en el presente documento, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente halo es cloro.
- 10 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1-8 átomos de carbono. Preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- “Alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alcoxilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1-8 átomos de carbono. Preferiblemente, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 15 “Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica cicloalquilo que tiene 3-8 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más, habitualmente uno o dos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o un grupo bicíclico, tal como bicicloheptilo o biciclooctilo.
- “Alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” y “di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino”, tal como se usan en el presente documento, indican amino sustituido respectivamente con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> tal como se definieron anteriormente en el presente documento, que pueden ser iguales o diferentes.
- 20 “Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” y “alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”, tal como se usan en el presente documento, indican alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, respectivamente, tal como se definieron anteriormente en el presente documento unidos por un átomo de carbono a un grupo carbonilo.
- 25 “Ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene 6-10 átomos de carbono y que puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como fenilo; o un grupo bicíclico, tal como naftilo.
- “Aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como se definió anteriormente en el presente documento, sustituido con ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> tal como se definió anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub> es aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, tal como fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 30 “Alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” y “cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>” tal como se usan en el presente documento indican alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> respectivamente tal como se definieron anteriormente en el presente documento unidos por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. Preferiblemente alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> son alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> respectivamente.
- 35 “Grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>” tal como se usa en el presente documento indica un grupo carbocíclico que tiene de 5 a 15 átomos de carbono de anillo, por ejemplo un grupo monocíclico, o bien aromático o bien no aromático, tal como un ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o fenilo, o un grupo bicíclico tal como biciclooctilo, biciclononilo, biciclodecilo, indanilo o indenilo, de nuevo cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más, habitualmente uno o dos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Preferiblemente el grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> es un grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, especialmente fenilo, ciclohexilo o indanilo. El grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> puede no estar sustituido o estar sustituido. Los sustituyentes preferidos en el anillo heterocíclico incluyen halo, ciano, OH, carboxilo, amino, aminocarbonilo, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, especialmente OH o amino.
- 40 “Grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo carbocíclico que tiene 3-15 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, o bien aromático o bien no aromático, tal como un ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o fenilo; o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclononilo, biciclodecilo, indanilo o indenilo, de nuevo cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más, habitualmente uno o dos, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Preferiblemente, el grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> es un grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, especialmente fenilo, ciclohexilo o indanilo. El grupo carbocíclico C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> puede no estar sustituido o estar sustituido. Los sustituyentes en el anillo heterocíclico incluyen halo, ciano, OH, carboxilo, amino, aminocarbonilo, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.
- 45

“Anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre”, tal como se usa en el presente documento, 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.

5 Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperazina, pirrolidina, morfolino, imidazol, isotriazol, pirazol, tetrazol, tiazol, triazol, tiadiazol, piridina, piperidina, pirazina, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol y azetidina. El anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros puede no estar sustituido o estar sustituido.

“Grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre” tal como se usa en el presente documento puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado tal como furanilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo. Los grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros preferidos incluyen pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piridinilo y piperidinilo. El grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede no estar sustituido o estar sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, ciano, oxo, OH, carboxilo, amino, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (opcionalmente sustituido con hidroxilo), alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aminocarbonilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con aminocarbonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen cloro, ciano, carboxilo, amino, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH.

A lo largo de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra “comprender”, o variaciones, tales como “comprende” o “que comprende”, implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas indicado pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas.

A lo largo de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra “comprender”, o variaciones, tales como “comprende” o “que comprende”, implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas indicado pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas. Se entiende por los expertos en la técnica que sólo las combinaciones de sustituyentes que sean químicamente posibles son realizaciones de la presente invención.

Compuestos específicos especialmente preferidos de fórmula (I) son los descritos a continuación en el presente documento en los ejemplos.

Los estereoisómeros son los compuestos en los que hay un átomo de carbono asimétrico. Los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas diastereoméricas. La presente invención abarca ambos isómeros R y S ópticamente activos individuales, así como mezclas de los mismos. Los isómeros individuales pueden separarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC).

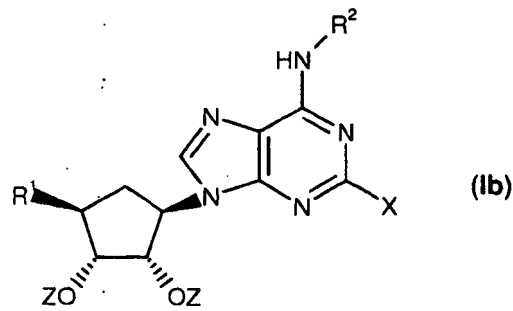
Los tautómeros son uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

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

#### Síntesis

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

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ib)



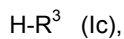
en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definen en la reivindicación 1;

Z es H o un grupo protector; y

5 X es un grupo saliente,

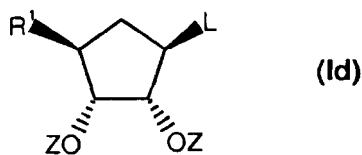
con un compuesto de fórmula (Ic)



en el que R<sup>3</sup> es tal como se define en la reivindicación 1; y

10 eliminar cualquier grupo protector y recuperar el compuesto resultante de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

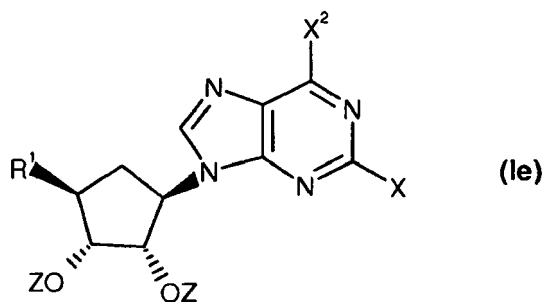
El compuesto de fórmula (Ic) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Id)



en el que

R<sup>1</sup> y Z son tal como se definen en la reivindicación 1; y

15 L representa un grupo saliente o un derivado protegido del mismo con una 2,6-dihalopurina, por ejemplo, 2,6-dicloropurina, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ie)



en el que

R<sup>1</sup> y Z son tal como se definen en la reivindicación 1; y

20 X y X<sup>2</sup> son halógeno.



El compuesto de fórmula (Ie) puede hacerse reaccionar con  $R^2NH_2$  en condiciones convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula (Ib).

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas más adelante y en los ejemplos. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de manera análoga a las preparaciones descritas en las solicitudes de patente del solicitante PCT/EP2005/011344, GB 0500785.1 y GB 0505219.6. Las reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Será entendido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas, o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

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

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

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

50 Los compuestos de los ejemplos que se encuentran más adelante en el presente documento tienen valores  $K_i$  debajo de  $1,0 \mu M$  en el ensayo anterior.

55 Teniendo en consideración su activación del receptor de adenosina  $A_{2A}$ , los compuestos de fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, denominados de una manera alternativa posteriormente en el presente documento "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de estados que respondan a la activación del receptor de adenosina  $A_{2A}$ , en particular estados inflamatorios o alérgicos. El tratamiento según la invención puede ser sintomático o profiláctico. Por consiguiente, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias dando como resultado, por ejemplo, una reducción del daño del tejido, de la inflamación de las vías respiratorias, de la hiperreactividad bronquial, de la remodelación o del progreso de la enfermedad. Las enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías

respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fitinoide. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que es aplicable la presente invención incluyen bronquiectasis, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria de los pulmones, comúnmente ocupacional, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

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

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

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

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis bullosa adquirida, y otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel.

Los agentes de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades y estados de los ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas las reacciones autoinmunitarias, o que tienen un componente o etiología autoinmunitarios, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis sorriásica, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

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

documento WO 03/029264.

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

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

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

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

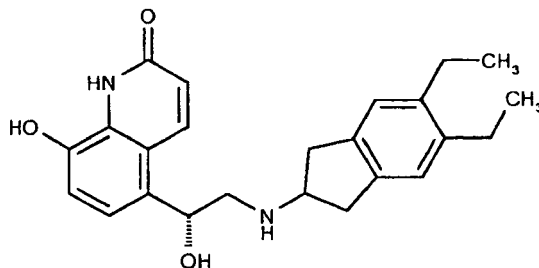
La efectividad de un agente de la invención para inhibir los estados inflamatorios, por ejemplo en las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, puede demostrarse en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o de rata, de inflamación de las vías respiratorias u otros estados inflamatorios,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

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

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

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquéllos de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; los agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, y WO 04/26248; antagonistas de LTB4 tales como BIIL 284, CP-195543, DPCI-1870, LTB4 etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y los descritos en el documento US 5451700; los antagonistas de LTD4 incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; los inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en los documentos WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805; los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2B</sub>, tales como los descritos en el documento WO 02/42298; y los agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como

albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula (I) del documento WO 00/75114, documento que se incorpora en el presente documento como referencia, preferiblemente los compuestos de los ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de fórmula:



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 04/16601, y también los compuestos de los documentos EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, EP 1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 y WO 05/07908.

15 Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también los descritos en los documentos EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285 y WO 05/077361.

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

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

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

35 De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado que responda a la activación del receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, por ejemplo un estado inflamatorio o alérgico, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

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

45 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para los mismos. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico, o antitusivo, tal como

se describieron anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227, o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-disolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso), y/o uno o más tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), teniendo un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), o bien disuelto o bien suspendido en un vehículo que contiene agua, un co-disolvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, que puede ser un tensioactivo.

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

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

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

En la tabla 1 a continuación se muestran compuestos preferidos de fórmula I

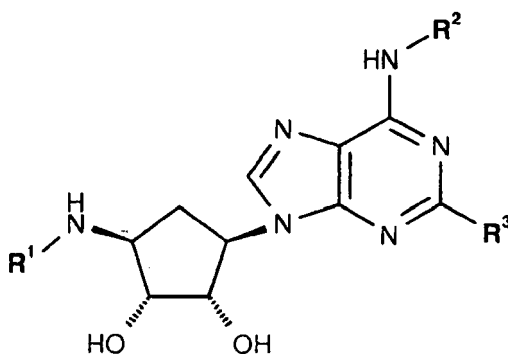


Tabla 1

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1			
2			
3			
4			
5			

#### Preparación de compuestos intermedios

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

Producto intermedio de referencia B

#### 10 1,3-Di(R)-pirrolidin-3-il-urea

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

Una disolución que comprende (R)-1-bencil-pirrolidin-3-ilamina (5,0 g, 28,4 mmol) en 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 disolvente se elimina a vacío y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo. Esta porción se lava con agua, seguida por salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido.

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

A una disolución de 1,3-bis-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-urea (5,34 g, 14,1 mmol) en etanol (80 ml) bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade hidróxido de paladio sobre carbón (1,07 g). La mezcla de reacción se purga con argón, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos días, después de este tiempo, la mezcla se filtra y el catalizador se lava con etanol. Las partes orgánicas se combinan y se concentran a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio C

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

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

Producto intermedio J

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

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

La 2,6-dicloropurina (10 g, 52,90 mmol), (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol (10 g, 70,40 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (3,20 g, 3,50 mmol), y trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 11,60 g, 35,00 mmol), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade THF desoxigenado seco (80 ml), y la mezcla de reacción se agita suavemente durante 5 minutos. Se añade trietilamina (20 ml), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, diclorometano / metanol, 25:1). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8,30(s, 1H), 6,40(m, 1H), 5,90(m, 1H), 5,50(m, 1H), 4,95(m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,10(m, 1H), EM (ES+) m/e 271 (MH<sup>+</sup>).

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

El (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol (9,5 g, 35,05 mmol) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade THF seco (200 ml), seguido por piridina seca (5,54 g, 70,1 mmol). Se añade lentamente cloroformiato de etilo (15,21 g, 140,2 mmol) de tal manera que la temperatura no se eleve por encima de 40°C, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se reparte entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lava con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la cristalización en metanol. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8,20(s, 1H), 6,45(m, 1H), 6,25(m, 1H), 5,75(m, 1H), 5,70(m, 1H), 4,25(q, 2H), 3,20(m, 1H), 2,05(m, 1H), 1,35(t, 3H), EM (ES+) m/e 343 (MH<sup>+</sup>).

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

El éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico (2,5 g, 7,29 mmol), imino-dicarboxilato de di-t-butilo (1,74 g, 8,02 mmol), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0,33 g, 0,36 mmol), y trifenilfosfina (0,29 g, 1,09 mmol), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade THF desoxigenado seco (30 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 3 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, acetato de etilo / isohexano, 4:1). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8,70(s, 1H), 6,20(m, 1H), 5,85(m, 1H), 5,80(m, 1H), 5,40(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,15(m, 1H), 1,55(s, 18H), EM (ES+) m/e 470 (MH<sup>+</sup>).

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

El compuesto del título se prepara a partir de di-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enil]-amina empleando un procedimiento análogo al empleado para preparar el (1R,2S,3R,5S)-3-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio en la preparación del producto intermedio de referencia ZA). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8,35 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,55 (s, 18H), EM (ES+) m/e 504 (MH<sup>+</sup>).

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

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

EM (ES+) m/e 304 (MH<sup>+</sup>).

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

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

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

La N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (160 mg, 0,44 mmol) se disuelve en THF (5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añade di-isopropilamina (69 mg, 0,53 mmol), seguida por 2,2-difenil-etilamina (96 mg, 0,49 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 2 horas. El disolvente se elimina a vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute<sup>TM</sup> C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). <sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,00(s, 1H), 7,40-7,15(m, 10H), 4,75(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,20(m, 3H), 3,95(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,40(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,20 (t, 3H), EM (ES+) m/e 521 (MH<sup>+</sup>).

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

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

El (1S,2R,3S,5R)-3-(di-Boc-amino)-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (13,0 g, 27,66 mmol), se disuelve en THF (250 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añade di-isopropilamina (4,28 g, 33,19 mmol), seguida por 2,2-difenil-etilamina (6,0 g, 30,43 mmol), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío, y la mezcla de reacción se reparte entre DCM (250 ml) y HCl 0,1 M (250 ml). La fase orgánica se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); 8,05(s, 1H), 7,30-7,10(m, 10H), 6,00(m, 1H), 5,70(m, 2H), 5,60(m, 1H), 5,20(m, 1H), 4,30(m, 1H), 4,20(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,00(m, 1H), 1,70(m, 1H), 1,40(s, 18H), EM (ES+) m/e 631 (MH<sup>+</sup>).

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

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

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

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (10,3 g, 15,50 mmol) se disuelve en diclorometano (50 ml). Se añade TFA (25 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 2 horas. El disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz); 7,90(s, 1H), 7,30-7,10(m,



10H), 4,65(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,40(m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,10(m, 2H), 3,50(m, 1H), 2,75(m, 1H), 2,15(m, 1H), EM (ES+) m/e 465 (MH<sup>+</sup>).

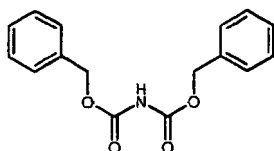
JJ4: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida

5 El trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-ciclopentano-1,2-diol (9,50 g, 16,42 mmol) y diisopropiletilamina (6,36 g, 49,27 mmol), se colocan en un matraz con THF seco (150 ml). Se añade gota a gota cloruro de propionilo (1,52 g, 16,42 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se reparte entre diclorometano (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lava con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El sólido se  
10 recristaliza en 1,2-dicloro-etano para dar el compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,00(s, 1H), 7,40-7,15(m, 10H), 4,75(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,20(m, 3H), 3,95(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,40(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,20 (t, 3H), EM (ES+) m/e 521 (MH<sup>+</sup>).

Producto intermedio L

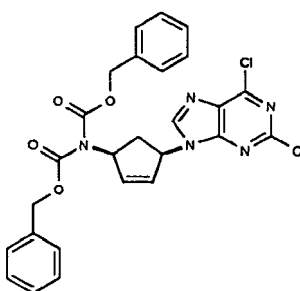
15 Éster bencílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico

L1: Preparación del producto intermedio L1



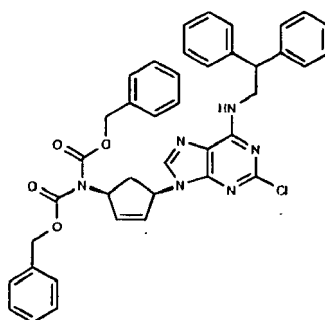
20 Una disolución enfriada (0°C) de carbamato de bencilo (4,0 g, 27 mmol) en THF (100 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, se trata con yoduro de potasio (3,2 g de una dispersión al 35% p/p en aceite, 28 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura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

L2: Preparación del producto intermedio L2:



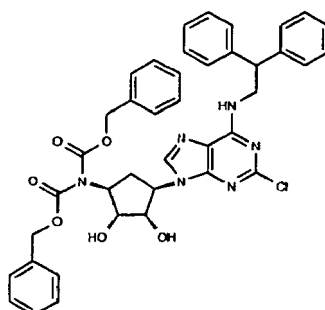
30 Una disolución que comprende éster etílico del éster (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enílico del ácido carbónico (producto intermedio J2) (2,0 g, 5,83 mmol), producto intermedio L1 (2,2 g, 7,58 mmol), y trifenilfosfina (229 mg, 0,9 mmol) en THF (20 ml), se agita a temperatura ambiente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

L3: Preparación del producto intermedio L3:



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

5 L4: Preparación del producto intermedio L4:



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

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

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

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

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

Producto intermedio de referencia ZA

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

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

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

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

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

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

El (1S,4R)-4-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-ciclopent-2-enol (8,00 g, 16,75 mmol) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se añade piridina seca (80 ml), seguida por diisopropilamina (16 ml). Se añade una cantidad catalítica de DMAP, seguida por éster etílico del ácido 3-oxi-benzotriazol-1-carboxílico (6,94 g, 33,50 mmol, véase la preparación de productos intermedios). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CCF después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo (500 ml) y HCl 2 M (200 ml). La fase orgánica se lava con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y el disolvente se elimina a vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, diclorometano / metanol, 50:1). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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

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

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

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

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

El (1R,2S,3R,5S)-3-(6-[[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino]-2-cloro-purin-9-il)-5-(di-Boc-amino)-ciclopentano-1,2-diol (600 mg, 0,84 mmol) se disuelve en DCM (4 ml). Se añade TFA (2 ml), y la mezcla de reacción se agita a

temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante CL-EM después de 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%). <sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz); 8,10(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,30(m, 1H), 3,60(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,30(m, 1H). EM (ES+) m/e 285 (MH<sup>+</sup>).

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

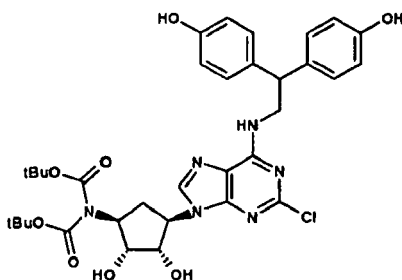
El trifluoroacetato de (1S,2R,3S,5R)-3-amino-5-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-ciclopentano-1,2-diol (producto intermedio para la preparación del ejemplo 1) (20 mg, 39 μmol) y diisopropiletilamina (25 mg, 190 μmol), se colocan en un matraz con THF seco (1 ml). Se añade cloruro de propionilo (3,6 mg, 39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

#### Preparación de ejemplos específicos

##### **Ejemplo de referencia 1**

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

Etapa 1:



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Ejemplo 1

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

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

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

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

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

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

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

**Ejemplo 2**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ejemplo 3**

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

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

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

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

Una mezcla que comprende el diclorhidrato de {2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-((1R,2S,3R,4S)-4-amino-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-carboxílico (20 mg, 25 μmol), y TEA (12,7 mg, 125 μmol) en THF (2 ml), se trata con cloro-formiato de metilo (6,0 mg, 63 μmol) y se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y la purificación del producto

bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de acetonitrilo en agua – TFA al 0,1%) proporciona el producto del título. (MH+ 778,6).

### Ejemplo de referencia 2

5 Trifluoroacetato de N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida

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

10 Una mezcla de reacción que comprende N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (producto intermedio J) (2,5 g, 4,80 mmol) y (3R)-(+)-(3-Boc-amino)-pirrolidina (2,5 g, 13,6 mmol) en DMSO (8 ml), se calienta a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de MeOH en agua – TFA al 0,1%) para proporcionar el producto del título.

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

15 El trifluoroacetato del éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-carbámico (3,22 g, 4,80 mmol) se disuelve en HCl 1,25 M en MeOH (60 ml, 75 mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío y el producto bruto se disuelve en un volumen mínimo de EtOH/disolución saturada de carbonato de sodio, y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute™ C18, del 0 al 100% de MeOH en agua) para proporcionar el producto del título.

Etapa 3: Trifluoroacetato de N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida

25 Una disolución de N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-propionamida (22,8 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml), se trata con TEA (7,3 mg, 0,072 mmol), y entonces se añade a cloruro de 6-morfolino-nicotinoilo (8,2 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agita, y entonces se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 eluyendo con acetonitrilo : agua : TFA (al 0,1%) (gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo) proporciona el compuesto del título. (MH+ 761,4).

### Ejemplo 4

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

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

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

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

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

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

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

#### Ejemplo 5

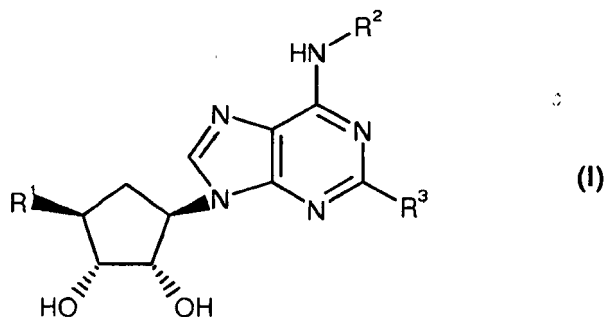
Éster metílico del ácido ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-difenil-etilamino)-2-[(R)-3-((R)-3-pirrolidin-3-ilureido)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclopentil)-carbámico

- 10 Este compuesto se prepara de manera análoga al trifluoroacetato de éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-propionilamino-ciclopentil)-6-(2,2-difenil-etilamino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (ejemplo de referencia 2, etapa 1), reemplazando N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-propionamida (producto intermedio J) por el éster metílico del ácido {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etilamino)-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-ciclopentil}-carbámico (producto intermedio T), y reemplazando (3R)-(+)-(3-Boc-amino)-pirrolidina por la 1,3-di(R)-pirrolidin-3-il-urea (producto intermedio B). (MH+ 685,2).
- 15



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en el que:

5  $R^1$  se selecciona de  $\text{NHCO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

$R^2$  es alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_9$  sustituido con OH;

arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH,

$R^3$  es alquilaminocarbonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  o cicloalquilamino-carbonilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$  opcionalmente sustituido con amino, alquilamino  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , di(alquil  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ )amino o  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-R^{3d}$ , o

10  $R^3$  es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene desde 1 hasta 4 átomos de nitrógeno de anillo y que contiene opcionalmente desde 1 hasta 4 otros heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando ese grupo opcionalmente sustituido con 0-3  $R^4$ ;

15  $R^{3d}$  son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, ciano, oxo, OH, carboxilo, amino, nitro, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , alquilsulfonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , aminocarbonilo, alquilcarbonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , alcoxilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con aminocarbonilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo también opcionalmente sustituido con halo, ciano, oxo, OH, carboxilo, amino, nitro, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , alquilsulfonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , aminocarbonilo, alquilcarbonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , alcoxilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

25  $R^4$  se selecciona de OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con OH, alcoxilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sustituido con arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , halógeno-arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  u O-arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ , alcoxilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  o -halógeno, O-arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  o -halógeno,  $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4c}\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{4d}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{4c}$ ,  $\text{NR}^{4f}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4e}\text{R}^{4h}$ ,  $\text{NR}^{4f}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4g}\text{R}^{4h}$ ,  $\text{NR}^{4i}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4j}$ , alquilcarbonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , alcoxicarbonilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , di(alquil  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ )aminocarbonilo,  $\text{COOR}^{4k}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4l}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4q}$ ,  $\text{NHC}(=\text{NR}^{4m})\text{N}(\text{R}^{4n})\text{R}^{4o}$  y un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con  $\text{COOR}^{4p}$ ;

$R^{4a}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4f}$ ,  $R^{4h}$  y  $R^{4i}$  son, independientemente, H, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  o arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ;

30  $R^{4b}$  es H, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3  $R^5$ ;

35  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$  y  $R^{4j}$  son, independientemente, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3  $R^5$ ;

$R^{4g}$  es alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ,  $\text{CN}$  o 0-3  $R^5$ , o

- R<sup>4g</sup> es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno, o
- R<sup>4g</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN, -C(=NH)NH<sub>2</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o
- 5 R<sup>4g</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;
- R<sup>4k</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- R<sup>4l</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, NHR<sup>6</sup> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 10 R<sup>4m</sup> es H o CN;
- R<sup>4n</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
- R<sup>4o</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH o con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN o 0-3 R<sup>5</sup>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno;
- 15 R<sup>4p</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;
- R<sup>4q</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, C(=NH)NH<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;
- 20 R<sup>5</sup> se selecciona de OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, NHC(O)R<sup>5c</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>5e</sup>, NR<sup>5f</sup>C(O)NR<sup>5g</sup>R<sup>5h</sup>, NR<sup>5i</sup>C(O)OR<sup>5j</sup>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)aminocarbonilo, COOR<sup>5k</sup>, C(O)R<sup>5l</sup>, un C(O)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -halógeno o SOR<sup>10</sup>, C(O)NHR<sup>5m</sup> y un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>7</sup>;
- 25 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5f</sup>, R<sup>5h</sup> y R<sup>5i</sup> son, independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;
- R<sup>5d</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5g</sup>, R<sup>5j</sup> y R<sup>5m</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con COOR<sup>8</sup>;
- 30 R<sup>5k</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
- R<sup>5l</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con COOR<sup>9</sup>;
- 40 R<sup>6</sup> es COOR<sup>6a</sup> o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con COOR<sup>6b</sup>;
- R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; y
- R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, o NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.
- 45 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del

mismo, en el que

R<sup>1</sup> se selecciona de NHCO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con OH, y

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH;

5 R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros unido en N que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona de NR<sup>4f</sup>C(O)NR<sup>4g</sup>R<sup>4h</sup>, NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, NHC(O)R<sup>4q</sup> y NHC(=NR<sup>4m</sup>)N(R<sup>4n</sup>)R<sup>4o</sup>;

R<sup>4a</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

10 R<sup>4b</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;

R<sup>4f</sup> y R<sup>4h</sup> son H;

15 R<sup>4g</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN o 0-3 R<sup>5</sup>, o

R<sup>48</sup> es un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno, o

R<sup>49</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN, -C(=NH)NH<sub>2</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, o

20 R<sup>49</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;

R<sup>4m</sup> es CN;

R<sup>4n</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

25 R<sup>4o</sup>3 R<sup>5</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH o con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, CN u O-alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> u O-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -halógeno;

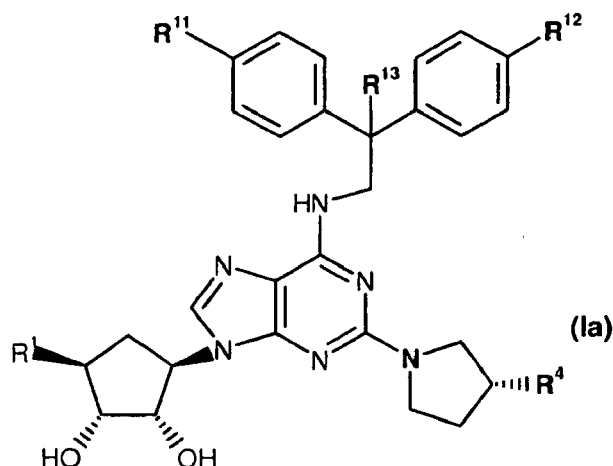
30 R<sup>4q</sup> es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona de OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con OH, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o halógeno, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, NHC(O)R<sup>5c</sup>, un C(O)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -halógeno o SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

35 R<sup>58</sup>, R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> son independientemente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; y

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o -halógeno, o NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es de fórmula (1a)



en el que

$R^1$  es  $\text{NHCO}_2$ -alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

$R^4$  es  $\text{NR}^{4f}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4g}\text{R}^{4h}$ ,  $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{4q}$  y  $\text{NHC}(=\text{NR}^{4m})\text{N}(\text{R}^{4n})\text{R}^{4o}$ ;

5  $R^{4a}$  se selecciona de H y alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

$R^{4b}$  se selecciona de H, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  y grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

$R^{41}$  y  $R^{4h}$  son H;

10  $R^{4g}$  es alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_9$  opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con CN, o

$R^{4g}$  es un arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH o  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ , o

$R^{4g}$  es un alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sustituido con arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con  $\text{OH-C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ , o

15  $R^{4g}$  es un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con 0-3  $\text{R}^5$ ;

$R^{4m}$  es CN;

$R^{4n}$  es H o alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ;

20  $R^{4o}$  es H, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  opcionalmente sustituido con OH o con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ , un alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  sustituido con arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , halógeno, arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  u O-arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ ;

25  $R^{4q}$  es arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$  o  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , o un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

$R^5$  es  $\text{C}(\text{O})$ -arilo  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  opcionalmente sustituido con OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ , -halógeno o  $\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ;

$R^{10}$  es  $\text{NH}_2$ ;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan, independientemente, de H, OH, halógeno y O-alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ ; y

$R^{13}$  se selecciona de H u OH.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como producto farmacéutico.

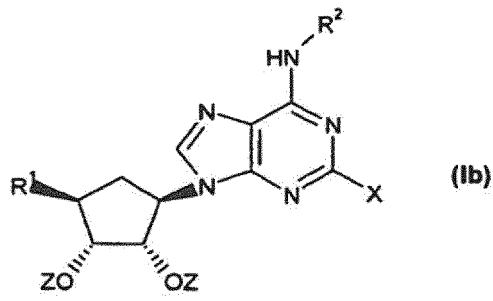
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en combinación con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusiva, estando dicho compuesto y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

6. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ib)



en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se definieron en la reivindicación 1;

15 Z es H o un grupo protector; y

X es un grupo saliente,

con un compuesto de fórmula (1c)

H-R<sup>3</sup> (1c),

en el que

20 R<sup>3</sup> es tal como se definió en la reivindicación 1; y

eliminar cualquier grupo protector y recuperar el compuesto resultante de fórmula (I), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.