00-6880

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

1/4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
NOV
26 F

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

00-6880

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Compuestos para el tratamiento de la Isquemia
Nuevo título. Agonistas del receptor A_3 de la adenosina, composiciones farmaceuticas que los contienen para el tratamiento de la isquemia

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/4164 // 31/495 // 31/381 // 31/34 // 31/13

71. **SOLICITANTE** Pfizer Products INC.

DOMICILIO Easten Point Road, Estado de Connecticut. Estados Unidos de America.

74. **APODERADO** Carlos R Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Septiembre 5 2000

El sistema no guardó la información IUPAC tras varios intentos

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERC
Radicacion : 00066880 00000000
Fecha (AMD): 2000-09-05 18:57:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 R
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVA
00 66880

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): HIROKO MASAMUNE, MICHAEL PAUL DENINNO, ROBERT WILLIAM SCOTT.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Septiembre 30, 1999	60/156,828

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/4164 // 31/495 // 31/381
31/34 // 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Folio 925

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,635
FECHA : JULIO 24 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Poder

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que me fueron exhibieron y que menciono específicamente: **Copia de la** de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

NOTARIA ... DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
... DE BAUTISTA
... ONRB(II)
... Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

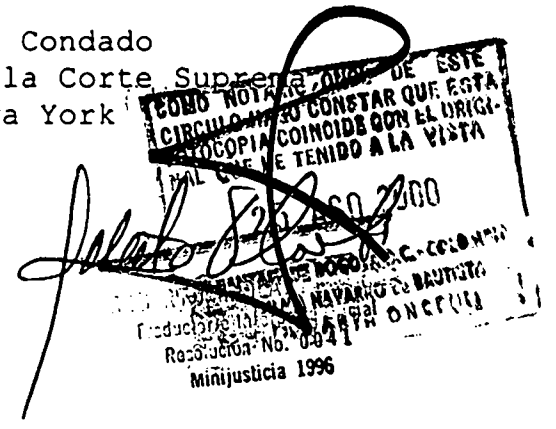
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 M 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 AGO 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
YULMA NAVARRO de BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

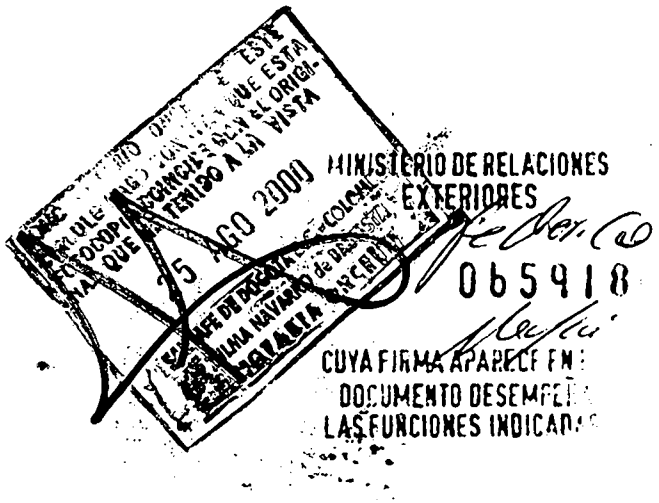
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Federico Mejía Vélez
Cónsul de Colombia

25 AGO 2000



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 8 1991

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COMO NOTARIO ONCE DEL CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

25 AGO 2000

NOTARIA ONCE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the **State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America,** declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-
les, cambios de dirección, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York) ss.:

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

19 97 , the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is g within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. da 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

PATENTES MARCAS MARCENO
MADRID

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

27 de abril de 1999

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/156,828

FECHA DE PRESENTACION: 30 de septiembre de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

Oficial de certificaciones

PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C.

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b)(2).

N° de Archivo **PC10534ADO** Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
DeNimo	Michael	P.	Gales Ferry, CT
Masamune	Hiroko	-	Noank, CT
Scott	Robert	W.	Groton, CT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Eastern Point Road
Groton

ESTADO **Connecticut** Código Postal **06340** País **Estados Unidos**

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 209
X Reivindicaciones,
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional

IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
A. Dean Olson

FECHA 30/09/99
N° DE REGISTRO 31,185
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EJ248206389US

PATENTES Y MARCAS MORENO
MADRID

US 60/156,828 solicitada el 30 de septiembre de 1999

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a agonistas del receptor A3 de la adenosina, a composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores y al uso de tales inhibidores para el tratamiento, por ejemplo, de la isquemia, particularmente de lesiones isquémicas de miocardio perioperatorias en los mamíferos, incluyendo los seres humanos.

Las lesiones isquémicas de miocardio pueden producirse tanto en pacientes externos como en situaciones perioperatorias, y pueden producir muerte súbita, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. Existe una necesidad médica no satisfecha de prevenir o minimizar las lesiones isquémicas de miocardio, particularmente del infarto de miocardio perioperatorio. Se espera que tal terapia salve vidas y reduzca hospitalizaciones, mejore la calidad de vida y reduzca los costes sanitarios globales de los pacientes con alto riesgo.

La cardioprotección farmacológica reduciría la incidencia y la progresión del infarto de miocardio y la disfunción que se produciría en estas circunstancias quirúrgicas (perioperatoriamente). Además de reducir las lesiones del miocardio y mejorar la función del miocardio después de una isquemia en pacientes con una enfermedad isquémica cardíaca, la cardioprotección también reduciría la

PATENTES NOM MORENO
MADRID

incidencia de morbididad y mortalidad cardíaca debida al infarto de miocardio y la disfunción en pacientes "con riesgo" (tales como los pacientes mayores de 65 años, que no toleran el ejercicio, con enfermedades de las arterias coronarias, con diabetes mellitus o con hipertensión) que requieren una cirugía no cardíaca.

La patente de Estados Unidos no. 5.604.210 describe el uso de ciertos compuestos de tipo adenosina para la prevención o el tratamiento de un edema cerebral, una hemorragia intracraneal e infarto cerebral.

La patente de Estados Unidos no. 5.688.774 describe agonistas selectivos de A_3, particularmente compuestos de adenina que tienen sustituyentes seleccionados en las posiciones 2, 6 y 9, y compuestos sustituyentes relacionados, particularmente los que contienen sustituyentes en el grupo bencilo y/o uronamida, como agentes que activan el receptor A_3.

La patente de Estados Unidos no. 5.773.423 describe N^6-benciladenosina-5'-N-uronamida y compuestos sustituidos relacionados, particularmente los que contienen sustituyentes en los grupos bencilo y/o uronamida, y ribósidos de xantina modificados, para la activación del receptor A_3 de adenosina.

J. Med. Chem. 1994, 37, 636-646, "Structure-Activity Relationships of N^6-Benzyladenosine-5'-uronamides as A_3-Selective Agonists" describe la síntesis de análogos de

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] MADRID

adenosina modificados en la posición 5', como uronamidas y/o como derivados de N^6-bencilo que son potencialmente útiles como sondas farmacológicas y bioquímicas para los receptores A_3.

J. Med. Chem. 1995, 38, 1174-1188, "Search for New Purine- and Ribose- Modified Adenosine Analogues as Selective Agonists and Antagonists at Adenosine Receptors", describe que se han determinado las afinidades de unión en los receptores de adenosina A_1, A_{2a} y A_3 de rata, de una amplia serie de derivados de adenosina. En particular, se descubrió que los compuestos 3'-β-amino no tenían actividad.

J. Med. Chem. 1995, 38, 1720-1735, "Structure-Activity Relationships of 9-Alkyladenine and Ribose-Modified Adenosine Derivatives at Rat A_3 Adenosine Receptors" describe la síntesis de derivados de 9-alquiladenina y derivados de N^6-benciladenosina modificados con ribosa como compuestos principales para el desarrollo de antagonistas para el receptor de adenosina A_3 de rata.

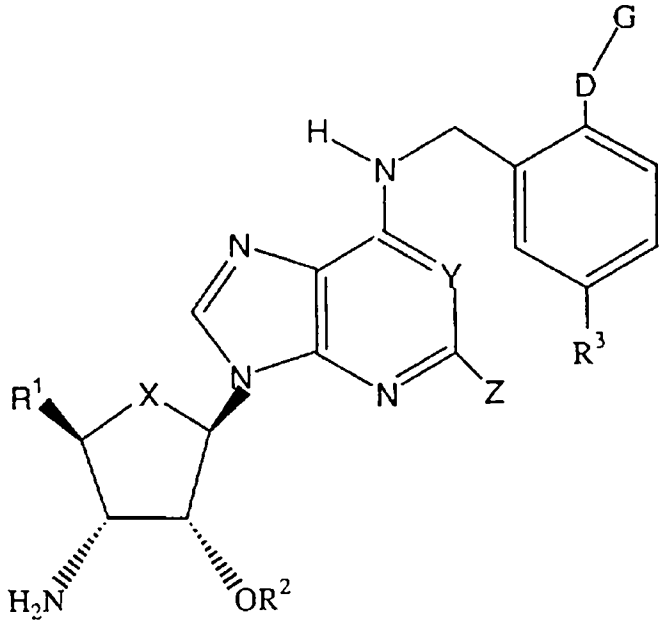
La patente de Estados Unidos no. 5.817.760 describe receptores de adenosina humanos recombinantes A1, A2a, A2b y A3 que se prepararon mediante la clonación de ADNc y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Los receptores de adenosina recombinantes pueden utilizarse en un ensayo para identificar y evaluar entidades que se unen o mejoran la unión a receptores de adenosina.

PATENTES VEIA MORENO
MADRID

Así pues, aunque hubo algunos progresos en este campo de la técnica, claramente existe una necesidad y una búsqueda continua en este campo de la técnica de tratamientos para la isquemia de miocardio perioperatoria.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula I



Fórmula I

profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos, en la que

X es oxi, metileno o tio;

Y es CH o N;

Z es H, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-oxi,

PATENTES ELZABURU MORENO
MADRID

trifluorometilo o halo;

R^1 es hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_3)-metilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-metilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_3)-carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, 1,1-aminoiminometilo, 1,1-(mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino)iminometilo, 1,1-(mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino)iminometilo, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo;

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5);

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, NH, alquil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-tio o alquil (C_1-C_6)-amino;

G es un anillo de cinco a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros condensados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido independientemente con halo,

PATENTES MOLINO

alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3) o

G es ciano, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$, $C(NH)NR^4R^5$, C(N-alquil (C_1-C_3))NR^4R^5 o C(N-cicloalquil (C_3-C_{10}))NR^4R^5;

R^4 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico o un anillo bicíclico con un puente (C_1-C_3) opcional (por ejemplo, adamantano) opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), teniendo dicho anillo bicíclico o anillo bicíclico enlazado opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y estando dichos alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o anillos de R^4 opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3);

R^5 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); o

R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están

PATENTES MORENO
MADRID

unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado, estando dicho anillo opcionalmente enlazado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di- sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-carbonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-carbonilamino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, N-alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-N-alquil (C_1-C_4)-amino, sulfamoílo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de

PATENTES Y MARCAS MORENO

alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, opcionalmente mono- o di-sustituidos con halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3).

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo A, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono, di- o tri-sustituido independientemente

PATENTES MORENO
ING
MADRID
Tel

con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo A de compuestos, denominado Grupo B, contiene los compuestos en los que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometoxi o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo B de compuestos, denominado Grupo C, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

PATENTES MORENO
Telé... MADRID

Los compuestos especialmente preferidos dentro del Grupo B de compuestos son los compuestos en los que

a. R^3 es cloro

D es metilenooxi; y

G es fenilo,

b. R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 3-furanilo,

c. R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 2-furanilo,

d. R^3 es cloro,

D es metilenooxi; y

G es 2-tiazolilo,

e. R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 5-(3-metilisoxazolilo); y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los compuestos especialmente preferidos de esta invención son los compuestos metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido

PATENTES MARCAS MORENO
INGENIEROS
C/ ... MADRID
Telef. ...

(2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo D, contiene los compuestos que tienen la fórmula I mostrada anteriormente, en la que

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente

PATENTES MORENO
MADRID

entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil(C_3-C_5)-amino o N-alquil(C_1-C_4)-N-cicloalquil(C_3-C_5)amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos que es preferido entre el Grupo D de compuestos, denominado grupo E, contiene los compuestos en los que

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible]ADRID

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o
un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos que es preferido entre el Grupo E de compuestos, denominado Grupo F, contiene los

MADRID

compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos dentro del grupo F de compuestos son los compuestos en los que

a. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto al nitrógeno al que están unidos, forman piperazinilo sustituido en la posición cuatro con metilo,

b. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

PATENTES BOTELLA MORENO

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperazinilo,

c. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con N,N-dimetilamino,

d. R^3 es cloro,

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con piperidin-1-ilo,

e. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con metilamino, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo G, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

PATENTES ILDEFONSO MORENO

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo

PATENTES MOLNIA MORENO
ADRID

G de compuestos, denominado Grupo H, contiene los compuestos en los que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^5 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo H de compuestos, denominado Grupo I, contiene los compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10});

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto especialmente preferido dentro del Grupo I de compuestos es el compuesto en el que

PATENTES NOVEN MORENO

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H;

R^5 es H; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo J, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo J de compuestos, denominado Grupo K, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_6);

PATENTES Y MARCAS
Telef.

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo L, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-

PATENTES ... MADRID

sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo L de compuestos, denominado Grupo M, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil

PATENTES MARCAS
MADRID

(C_1-C_4)-amino, mono-N-o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo M de compuestos, denominado Grupo N, contiene los compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno,

PATENTES NACIONALES
INVENTA
MADRID

azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo O, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10});

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo O de compuestos, denominado Grupo P, contiene los compuestos en los que

PATENTES SOLER MORENO
Tel. 915 [illegible] - MADRID

D es alcoxi (C_1-C_2);

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo P de compuestos, denominado Grupo Q, contiene los compuestos en los que

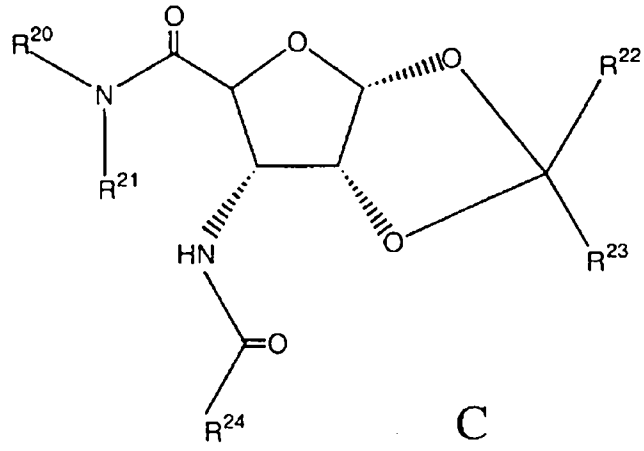
G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10});

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula C

PATENTES MARENO
Telef. 915 ... MADRID



C

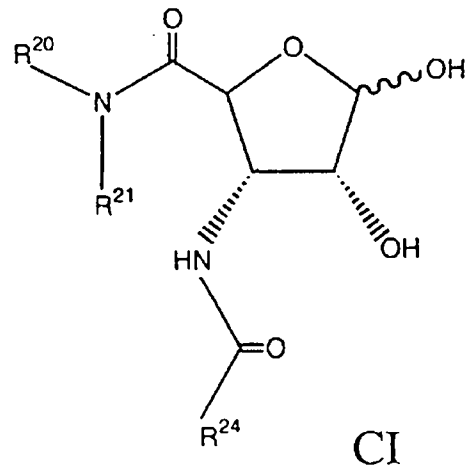
en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4), o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo (C_1-C_4), o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 5-6 miembros; y

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CI

Tel



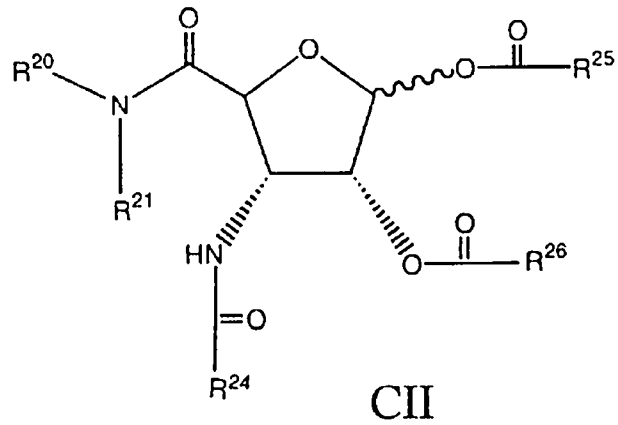
CI

en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo; y

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CII

PATENTES MORENO
Tel



CII

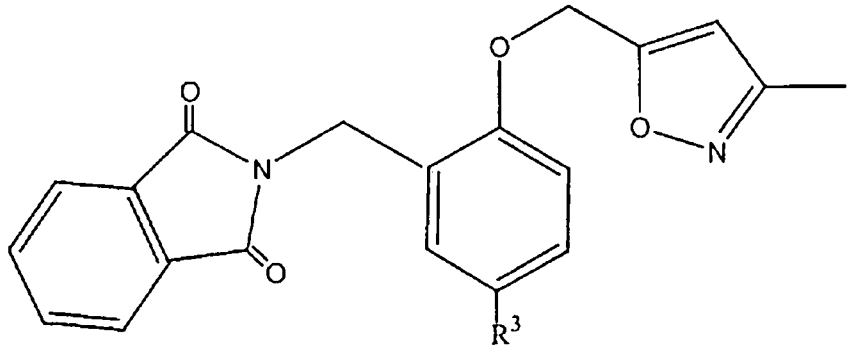
en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo; y

cada uno de R^{25} y R^{26} es independientemente alquilo (C_1-C_4) o fenilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CIII

PATENTES
MADRID



CIII

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CIII mostrada anteriormente, los compuestos en los que

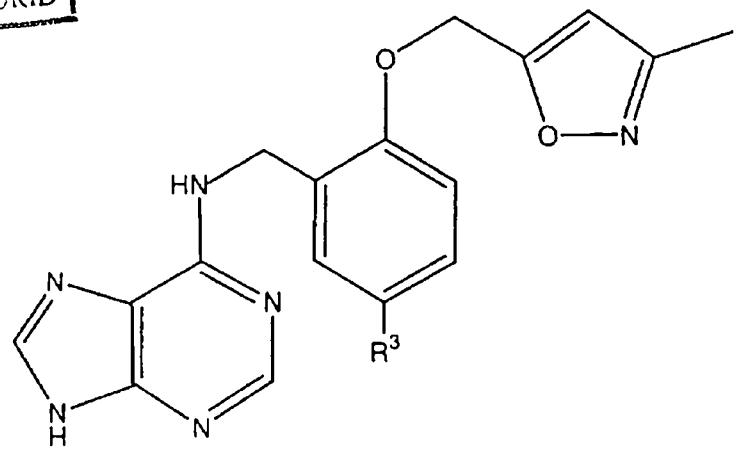
a. R^3 es trifluorometilo;

b. R^3 es fluoro; y

c. R^3 es cloro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CIV

PATENTIA ... DERECHO
INC ...
C ...
Tel... ...AURID



CIV

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CIV mostrada anteriormente, los compuestos en los que

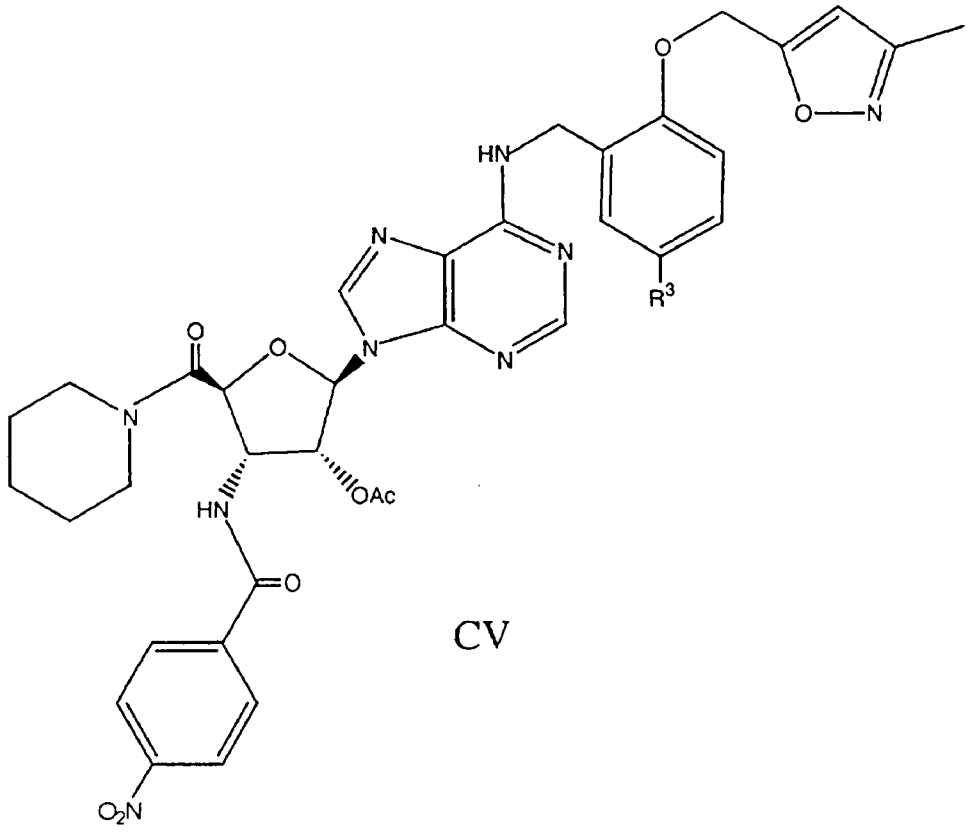
a. R^3 es trifluorometilo;

b. R^3 es fluoro; y

c. R^3 es cloro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CV

PATENTES ...
...RID
Telef. ...



CV

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CV mostrada anteriormente, los compuestos en los que

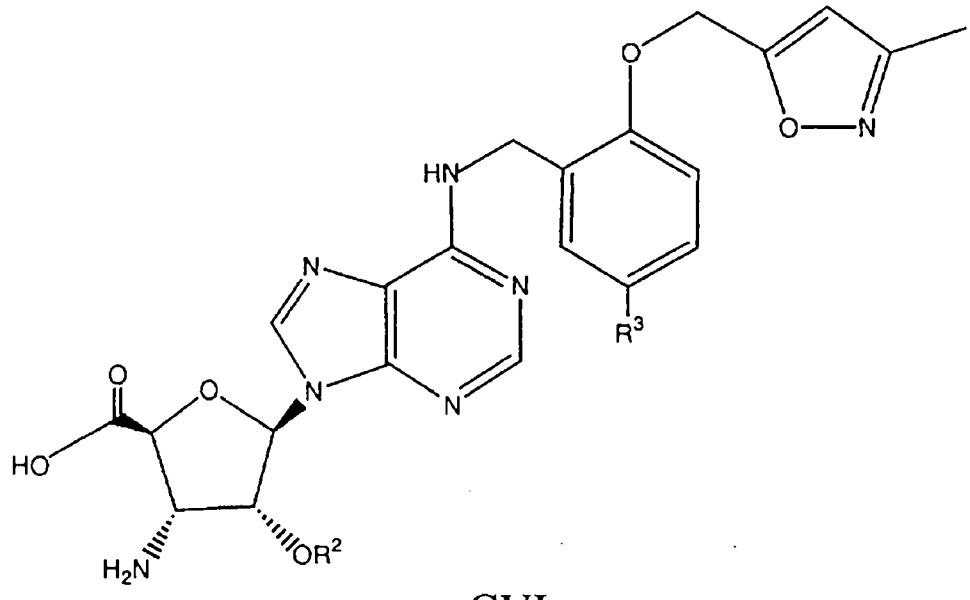
a. R^3 es trifluorometilo;

b. R^3 es fluoro; y

c. R^3 es cloro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CVI

PATENTES Y ES MARCENO
ING
Teléf. 91 ADRID



CVI

en la que R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CVI mostrada anteriormente, los compuestos en los que

a. R^2 es H; y

R^3 es cloro,

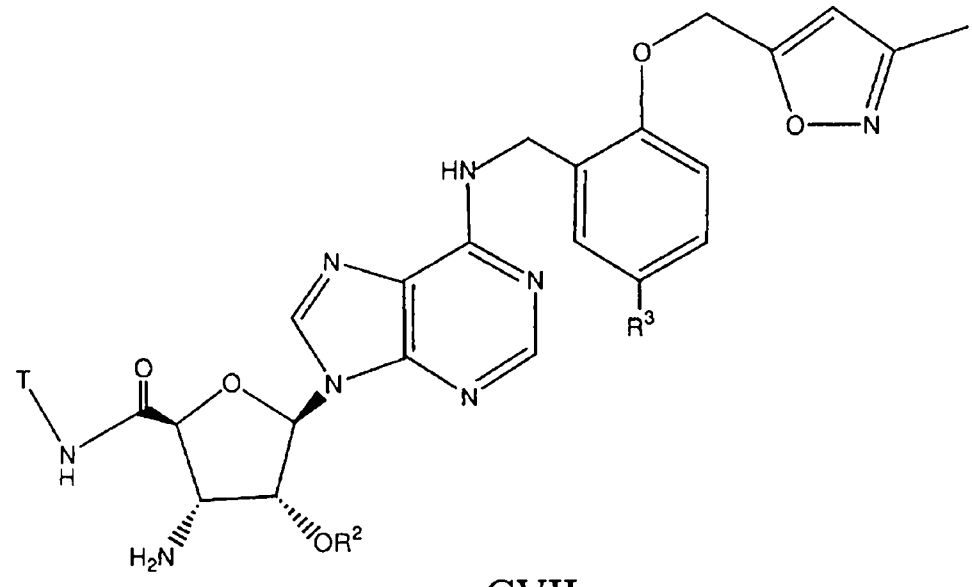
b. R^2 es H; y

R^3 es fluoro,

c. R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para obtener un compuesto de Fórmula CVII



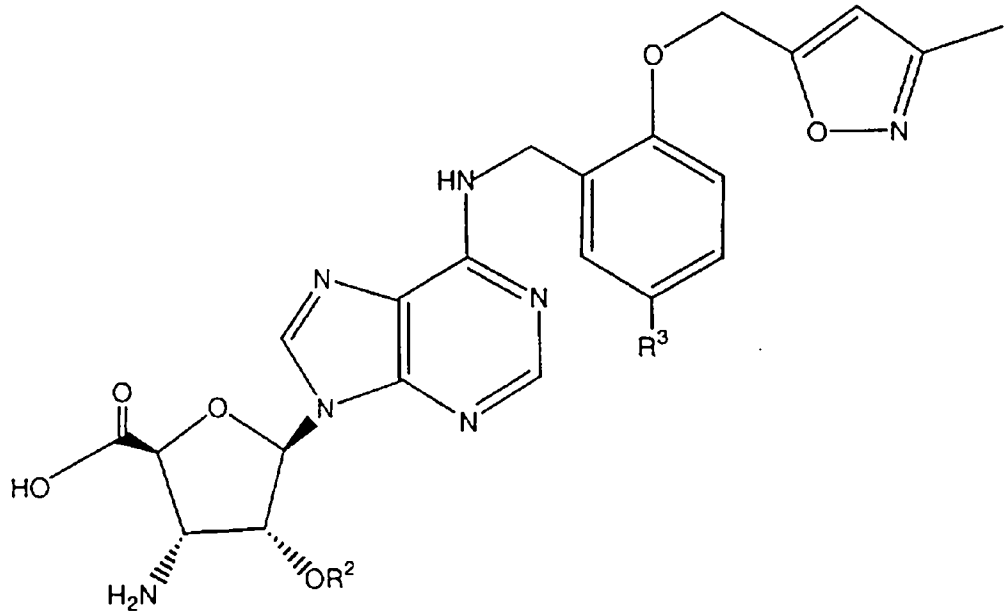
CVII

en la que T es alquilo (C_1-C_4);

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

que comprende acilar una (alquil C_1-C_4)amina con un compuesto de Fórmula CVI



CVI

en la que

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Un aspecto preferido del procedimiento anterior es aquel en el que

R^2 es H o ciclopropilo;

R^3 es fluoro, cloro o trifluorometilo;

y el ácido de Fórmula CVI se esterifica a un éster de alquilo (C_1-C_6) antes de la acilación con la alquil (C_1-C_4)-amina.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que el ácido de Fórmula CVI se esterifica con un alcohol en presencia de

PATENTES MARK MORENO
ADRID

ácido a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que el éster se hace reaccionar con la amina a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente 12 horas en un disolvente alcohólico.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento inmediatamente anterior, denominado procedimiento X, es aquel en el que la esterificación se realiza a una temperatura de aproximadamente 50°C y la acilación se produce a una temperatura de aproximadamente 50°C.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento X es aquel en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es H; y

R^3 es cloro.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento X es aquel en el que el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento X es aquel en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es H; y

R^3 es trifluorometilo.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos de tratamiento de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad o afección mediada por un receptor A_3 de la adenosina, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco al mamífero.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) producidas por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o

PATENTES
INO
C
Telef.
ADRID

de dicho profármaco.

Los tejidos isquémicos/hipóxicos preferidos tomados individualmente o como grupo, son aquellos en los que el tejido isquémico/hipóxico es tejido cardíaco, cerebral, hepático, renal, pulmonar, intestinal, musculoesquelético, esplénico, pancreático, nervioso, de médula espinal, retiniano, la vasculatura o tejido intestinal.

Un tejido isquémico/hipóxico especialmente preferido es el tejido cardíaco.

Es especialmente preferido que los compuestos se administren para prevenir lesiones isquémicas de miocardio perioperatorias.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención se administran profilácticamente.

La lesión isquémica/hipóxica puede producirse durante un trasplante de órganos.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención s e administran antes, durante o poco después de una cirugía cardíaca o una cirugía no cardíaca (por ejemplo, mediante una infusión de tres a cuatro días).

En un aspecto de esta invención, un compuesto de Fórmula I se administra localmente.

Una dosis preferida es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día del compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o

PA... MADRID

de dicho profármaco. Una dosis especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg/día de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reducir las lesiones del tejido miocárdico (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) durante una cirugía (por ejemplo, cirujías de injerto de by-pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) o cualquier intervención coronaria transluminal percutánea (PTCI), trasplante de órganos u otras cirujías no cardíacas), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reducir las lesiones del tejido miocárdico (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) en pacientes que presentan problemas de isquemia cardíaca (síndromes coronarios agudos, por ejemplo, infarto de

PATENTES MARTI MORENO
ING
MADRID
Telef.

miocardio o angina inestable) o de isquemia cerebral (por ejemplo, apoplejía), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos crónicos para reducir las lesiones del tejido miocárdico (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) en un paciente al que se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca coronaria (por ejemplo, un infarto de miocardio previo o angina inestable) o en pacientes que tienen alto riesgo de infarto de miocardio (por ejemplo, mayores de 65 años o con dos o más factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para prevenir lesiones isquémicas/hipóxicas, que comprenden la administración oral crónica a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un

PATENTES DE MARCAS
ING
C
Telef. MADRID

profármaco de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la arteriosclerosis, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de arritmias, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la angina de pecho, que

PATENTES MARCAS
INGENIEROS CONSULTORES
C/ ... MADRID
Telef. ...

comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de una hipertrofia cardíaca, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades renales, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de complicaciones diabéticas, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable

PATENTES MARIA MORENO

de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de una reestenosis, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de hipertrofias o hiperplasias de órganos, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento del choque séptico y de otras enfermedades inflamatorias (septicemia, endotoxcemia), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de trastornos isquémicos

MORENO
ADRID

del cerebro, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento del paro de miocardio, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la disfunción del miocardio, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable

PATENTES UNER MORENO
ADRID

de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de hipertrofias o hiperplasias de órganos, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para la reducción de las lesiones tisulares producidas por una isquemia o hipoxia, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un estuche para uso por un consumidor que tiene o en riesgo de tener una enfermedad o afección producida por, por ejemplo, isquemia o hipoxia, que puede mejorarse por un agonista de A_3. El

PATENTES MARCAS MORENO
ADRID
Teléf.

estuche comprende a) una forma de dosificación adecuada tal como una solución parenteral inyectable adaptada particularmente para la inyección intravenosa o intramuscular, que comprende un compuesto de Fórmula I; y b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la forma de dosificación para reducir las lesiones tisulares producidas por isquemia o hipoxia.

En las composiciones y procedimientos farmacéuticos anteriores, los compuestos preferidos de Fórmula I incluyen los grupos de compuestos preferidos descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

Otro aspecto de esta invención son combinaciones de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y otros compuestos descritos más adelante.

Esta invención también se refiere a una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular; y, opcionalmente,

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Telef. 5

Otro aspecto de esta invención son procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) producidas o que se podrían producir por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer)

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos producen un efecto terapéutico.

Otro aspecto de esta invención son estuches que comprenden:

a. un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un agente cardiovascular y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas

PETER [illegible] MORENO
ING [illegible]
c [illegible] MADRID
Telef. [illegible]

de dosificación, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

En las composiciones de combinación, métodos de combinación y estuches anteriores, preferiblemente los agentes cardiovasculares y sus sales (por ejemplo, agentes que tienen un efecto cardiovascular) son, por ejemplo, bloqueantes β (por ejemplo, acebutolol, atenolol, bopindolol, labetolol, mepindolol, nadolol, oxprenol, pindolol, propanolol o sotalol), bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina o verapamil), agentes que abren los canales de potasio, adenosina, agonistas de adenosina, inhibidores de intercambiadores de sodio-hidrógeno de tipo 1 (NHE-1), inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril o enalapril), nitratos (por ejemplo, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida o trinitrato de glicerilo), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida, indapamida, piretanida o xipamida), glucósidos (por ejemplo, digoxina o metildigoxina), trombolíticos (por ejemplo, tPA), inhibidores de las plaquetas (por ejemplo, reopro), aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (por ejemplo, dicloroacetato), activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas (por ejemplo, metformin) u otros agonistas de los receptores A_3 de adenosina. Otros

PATENTES NOVOMORENO
MADRID

agentes cardiovasculares incluyen antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII), inhibidores de C5a, receptores del complemento solubles de tipo 1 (sCR1) o análogos, inhibidores de la oxidación parcial de ácidos grasos (PFOX) (específicamente ranolazina), activadores de la acetil CoA carboxilasa, inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa, inhibidores de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), inhibidores de nucleósidos de adenosina, agentes anti-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores de caspasa), monofosforil lípido A o análogos, activadores/inhibidores de la óxido nítrico sintasa, activadores de la proteína quinasa C (específicamente, proteína quinasa ϵ), inhibidor de la proteína quinasa delta, inhibidores de poli (ADP ribosa) sintetasa (PARS, PARP), metformin (inhibidores de la gluconeogénesis, sensibilizadores a insulina), inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptores ETA de endotelina, inhibidores de TAFI (inhibidor fibrinolítico activado por trombina) y moduladores intercambiadores de Na/Ca.

Son inhibidores de NHE-1 especialmente preferidos la [1-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-7-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

PATENTES MARIA MORENO
INGENIERO
C
Telef. 91
MADRID

carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-isoquinolil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

1-(5-quinolinil)-5-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

PATENTES ... MORENO
INGENIERO ... 113
C. ... MADRID
Telef. 5705 ...

[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-butil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-propil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,5-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

PATENTES MORENO
ADRID

carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En las composiciones de combinación, procedimientos de combinación y estuches anteriores, los compuestos de Fórmula

PATENTES MORENO
AVD
MADRID

I preferidos incluyen los grupos preferidos de compuestos descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

Esta invención también se refiere a una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa; y, opcionalmente,

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones de los tejidos, induciendo la protección de los tejidos) producidas o que se podrían producir por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer)

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos

PATENTIA

producen un efecto terapéutico.

Otro aspecto de esta invención son estuches que comprenden:

a. un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un inhibidor de la glucógeno fosforilasa y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

En las composiciones de combinación, métodos de combinación y estuches anteriores, los compuestos de Fórmula I preferidos incluyen los grupos preferidos de compuestos descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

En las composiciones de combinación, procedimientos de combinación y estuches anteriores, son inhibidores de la glucógeno fosforilasa preferidos

[(1S)-((R)-hidroxi-dimetilcarbamoil-metil)-2-fenil-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroxi-(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5,6-dicloro-1H-indol-2-

PATENTE

carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroxi-(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-{(R)-hidroxi-[(2-hidroxi-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroxi-(metil-piridin-2-il-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-{(R)-hidroxi-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

clorhidrato de [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-isoxazolidin-2-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-[1,2]oxazinan-2-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3S)-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-(2R)-

PATRICIA MAS MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ [illegible] MADRID
Telef. [illegible]

hidroxi-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

(2-oxo-2-tiazolidin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(4-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3RS)-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(2-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico o

[(1S)-bencil-2-(4-hidroxiimino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

Esta invención también se refiere a una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa; y, opcionalmente,

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones de los tejidos, induciendo la protección de los tejidos) producidas o que se podrían producir por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar

PATENTES "EL PINAR"
Teléf.

a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer)

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos producen un efecto terapéutico.

Otro aspecto de esta invención son estuches que comprenden:

a. un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un inhibidor de la aldosa reductasa y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

En las composiciones de combinación, métodos de combinación y estuches anteriores, los compuestos de Fórmula I preferidos incluyen los grupos preferidos de compuestos

MADRID

descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

En las composiciones de combinación, procedimientos de combinación y estuches anteriores, un inhibidor de la aldosa reductasa preferido es zopolrestat: ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil-1-ftalazinoacético.

A continuación se indican las vías, modos y otras características de administración preferidos en los procedimientos de tratamiento aplicados a las combinaciones descritas anteriormente.

Son tejidos isquémicos o hipóxicos preferidos tomados individualmente o en grupo, aquellos en los que el tejido isquémico/hipóxico es tejido de corazón, cerebro, hígado, riñón, pulmón, intestino, músculo esquelético, bazo, páncreas, nervio, médula espinal, tejido retiniano, la vasculatura o tejido intestinal.

Un tejido isquémico o hipóxico especialmente preferido es el tejido cardíaco.

Se prefiere especialmente que las combinaciones se administren para prevenir las lesiones isquémicas de miocardio perioperatorias.

Preferiblemente, las combinaciones de esta invención se administran profilácticamente.

La lesión isquémica/hipóxica puede producirse durante un trasplante de órganos.

PATENTES HOFFMANN MORENO
C
Telef. 913 ... MADRID

Preferiblemente, las combinaciones de esta invención se administran antes, durante y/o poco después de una cirugía cardíaca o una cirugía no cardíaca.

En un aspecto de esta invención, las combinaciones se administran localmente.

En un aspecto de este inventor, se reducen las lesiones del tejido miocárdico durante o después de una cirugía.

En otro aspecto de este inventor, se reducen las lesiones del tejido miocárdico en pacientes que presentan problemas isquémicos cardíacos o cerebrales.

En otro aspecto más de este inventor, las lesiones del tejido miocárdico se reducen mediante la administración crónica de las combinaciones anteriores a un paciente al que se le ha diagnosticado enfermedad cardíaca coronaria.

El término "reducción" pretende incluir la prevención parcial o la prevención que, aunque es mayor que la que se podría obtener sin tomar ningún compuesto o tomando placebo, es menor del 100%, además de la prevención sustancialmente total.

El término "lesiones producidas por isquemia o hipoxia", como se emplea en este documento, se refiere a afecciones asociadas directamente con la reducción del flujo sanguíneo o la liberación de oxígeno en un tejido, por ejemplo, debida a un coágulo o a una obstrucción de los vasos sanguíneos que suministran sangre al tejido y que, entre otras cosas, reduce

PATENTES
INGENIEROS
C
Telef. 91
MADRID

el transporte de oxígeno a tal tejido, empeora el funcionamiento del tejido, produce disfunción del tejido y/o necrosis y/o apoptosis. Como alternativa, cuando pueda ser cuantitativamente adecuado un flujo sanguíneo o una perfusión de órganos, la capacidad de transportar oxígeno de la sangre o del medio de perfusión de órganos puede reducirse, por ejemplo, en un medio hipóxico, de tal forma que se reduzca el suministro de oxígeno al tejido y se produzca un empeoramiento del funcionamiento del tejido, disfunción del tejido y/o necrosis y/o apoptosis del tejido.

El término "tratamiento" o "tratar", como se usa en este documento, incluye el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende el vehículo, diluyente, excipientes y/o sales que tienen que ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración, liberan el fármaco *in vivo* mediante algunos procesos químicos o fisiológicos (por ejemplo, un profármaco, cuando se lleva al pH fisiológico o mediante una acción enzimática se convierte en la forma farmacéutica deseada).

Son ejemplos de anillos aromáticos de cinco a seis miembros que tienen opcionalmente uno o dos heteroátomos

seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, el fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Son ejemplos de anillos de cinco a ocho miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados que tienen opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, el ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Son otros anillos de cinco miembros ejemplares el furilo, tienilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo.

Son otros anillos de seis miembros ejemplares el 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

PATENTES JOSE MORENO

pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo y 1,4,2-oxadiazinilo.

Son anillos de siete miembros ejemplares el azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-diazepinilo.

Son otros anillos de ocho miembros ejemplares el ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

Son ejemplos de anillos bicíclicos que constan de dos anillos de cinco y/o seis miembros condensados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, el indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)-piridinilo, pirido(3,2-b)-piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo,

PATENTES PEÑA MADERO
MADRID

2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Por alquileno se entiende un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que de cada uno de los carbonos terminales se elimina un átomo de hidrógeno. Son ejemplos de tales grupos (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno o heptileno. Por supuesto, tales radicales de unión también pueden recibir el nombre del sustituyente sin el sufijo "eno" (por ejemplo, metilo) como se hace comúnmente por los especialistas en la técnica, y hacer referencia también a un grupo de unión.

Por halo se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro.

Por alquilo se entiende un hidrocarburo saturado de cadena lineal o un hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Son ejemplos de tales grupos alquilo (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

Por alcoxi se entiende alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido a través de un oxígeno. Son ejemplos de tales grupos alcoxi (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metoxi,

PATENTIA NOVUM INGENIO
MADRID

etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

Como se usa en este documento, el término mono-N- o di-N,N-alquilo (C_1-C_x)... se refiere al resto alquilo (C_1-C_x) tomado independientemente cuando es di-N,N-alquilo (C_1-C_x) (x es un número entero).

Debe entenderse que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede unirse o enlazarse de otra forma a un sustrato designado a través de diferentes átomos del anillo sin indicar un punto de unión específico, entonces se incluyen todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- ó 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2- ó 3-tienilo, y así sucesivamente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero sin limitación) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-tolueno-sulfonato. Cuando existe más de un resto básico, la expresión incluye sales múltiples (por ejemplo, disales). La expresión también se refiere a sales catiónicas no tóxicas tales como (pero sin limitación) sales

PATENTES MARCAS
Teléf. 5

de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (N-metil-glucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Como se usan en este documento, las expresiones "disolvente inerte a la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o mezcla de disolventes que no interaccionan con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos, de una forma que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

El químico de experiencia habitual reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos tales isómeros y las mezclas de los mismos se incluyen en esta invención. También se incluyen hidratos de los compuestos de esta invención.

DMF significa N,N-dimetilformamida. DMSO significa dimetil sulfóxido. THF significa tetrahidrofurano.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos que son idénticos a los mencionados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico

MADRID

que se encuentran normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Dentro del alcance de esta invención se encuentran los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I de esta invención y sus profármacos pueden prepararse en general realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos

MADRID

mostrados a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

A partir de esta descripción y las reivindicaciones que describen la invención, serán evidentes otras características y ventajas.

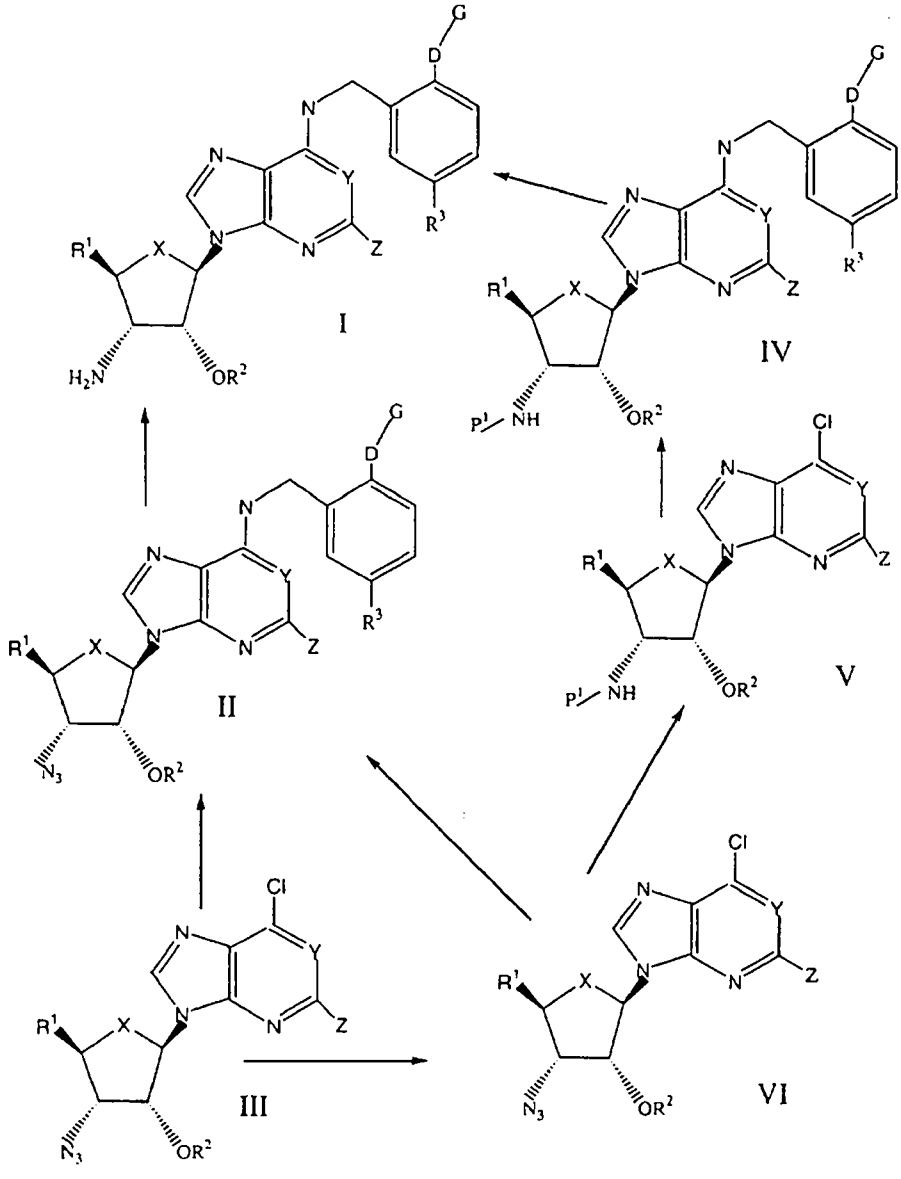
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En general, los compuestos de esta invención pueden realizarse por procedimientos que incluyen procesos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de esta invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. En la sección experimental se describen otros procesos.

Telef.

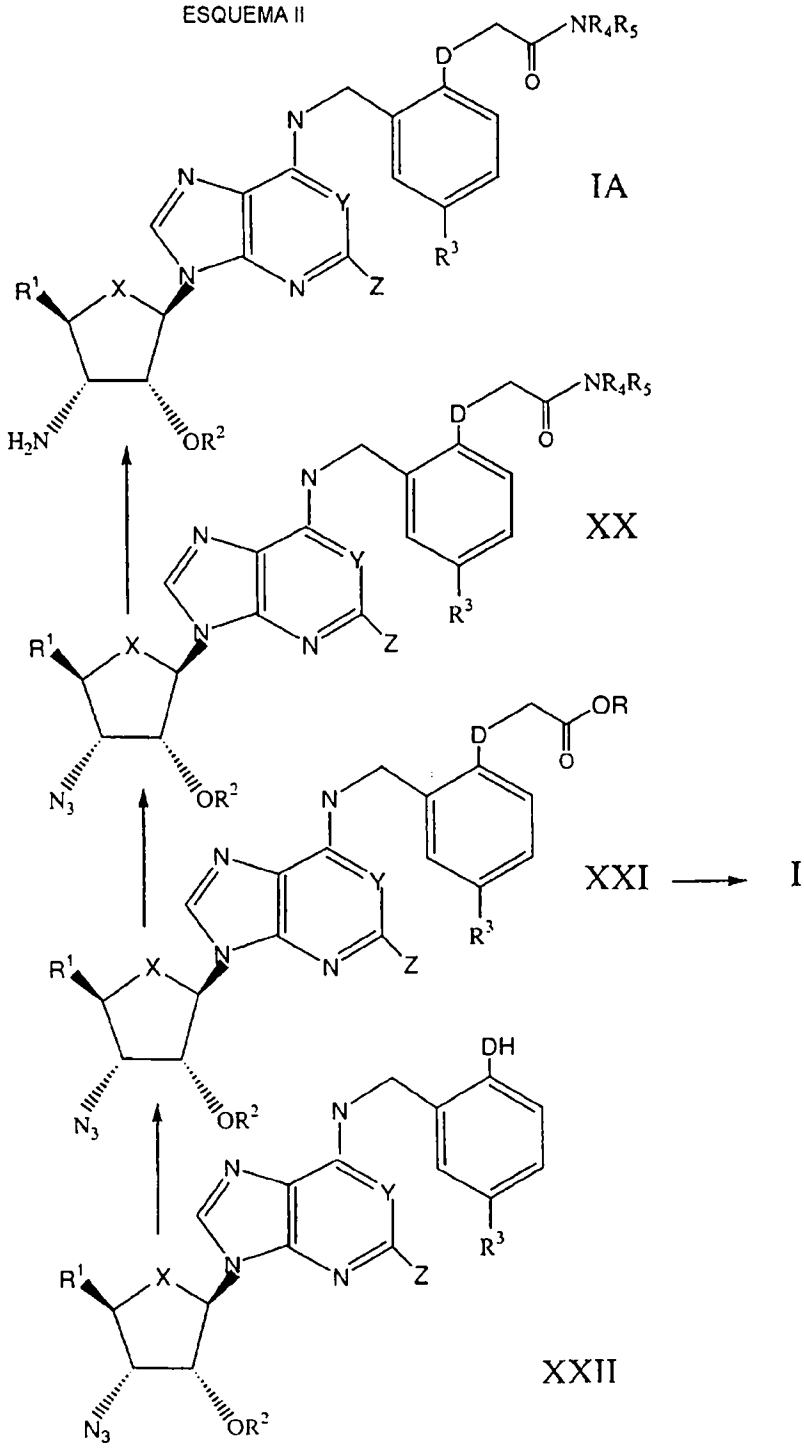
80

ESQUEMA I



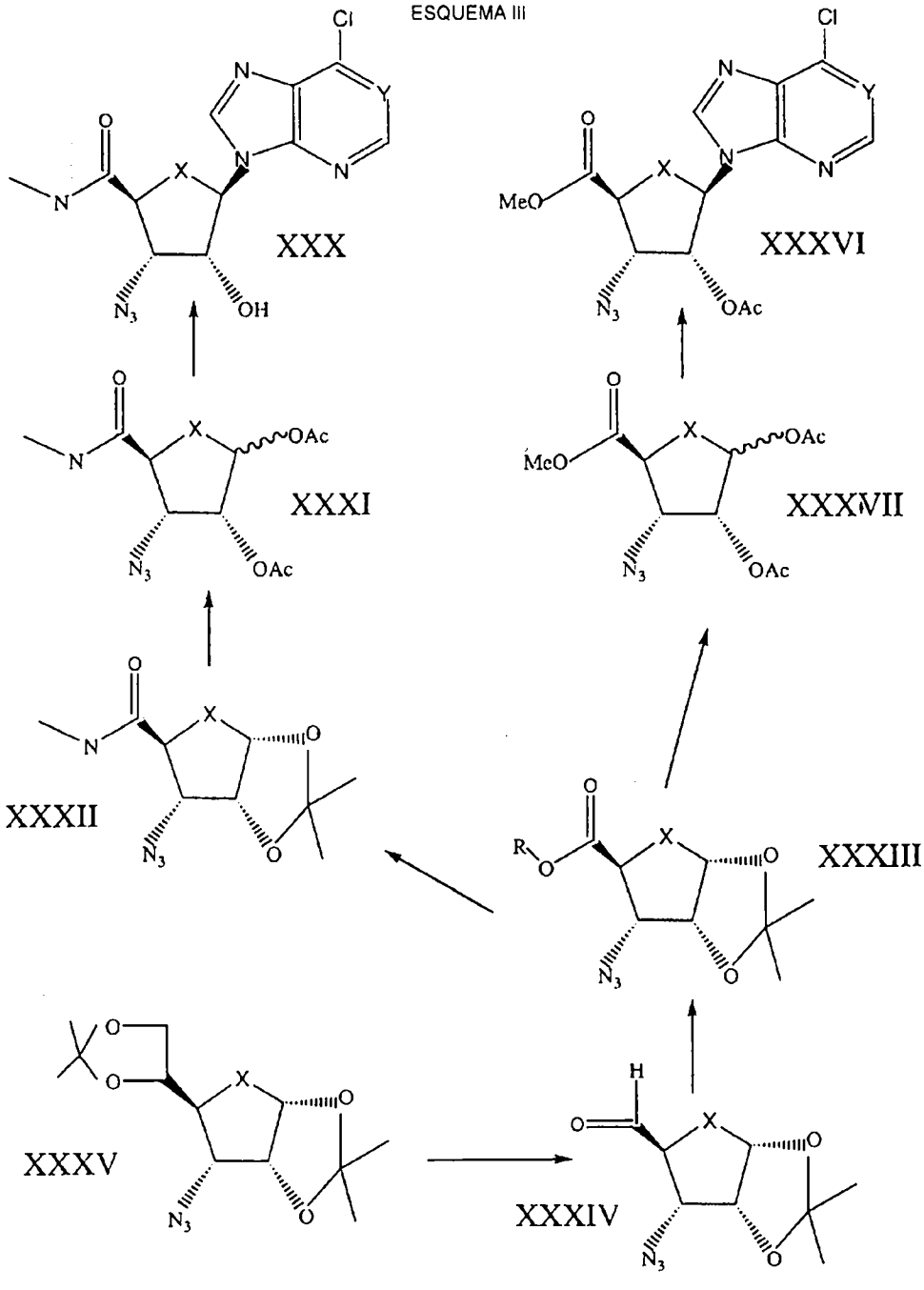
PATENTES MARTIN MORENO
Telef. 915 55 00 - MADRID

ESQUEMA II



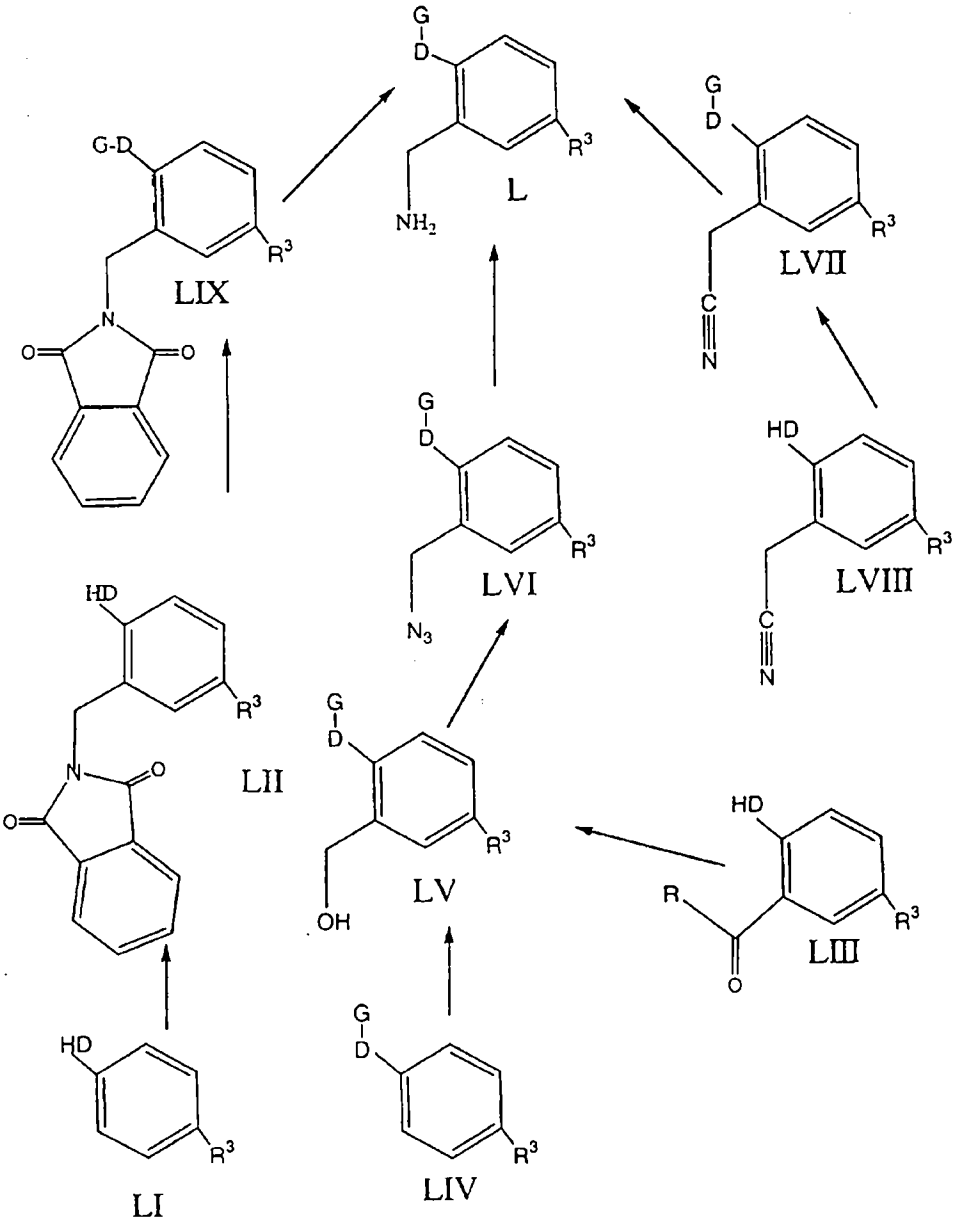
PETER T. [illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

ESQUEMA III



PE ... MORENO
... MADRID
Tele...

ESQUEMA IV



PE... EN MADRID

En general, los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante el acoplamiento del ribósido de cloropurina deseado y bencilamina, seguido de la reducción de la azida. El siguiente texto, que está relacionado con los ESQUEMAS anteriores, proporciona una descripción más detallada.

De acuerdo con el ESQUEMA de reacción I, los compuestos deseados de Fórmula I, en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante la reducción de la azida en el correspondiente compuesto de Fórmula II. Típicamente, la reducción se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula II con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

El compuesto de Fórmula II deseado en la que R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente y R^1 es un

éster, puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula III y el derivado de bencilamina apropiados (en la que R^3, D y G son como se han definido anteriormente). Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

De forma análoga, el compuesto de Fórmula II deseado en la que R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente y R^1 es una amida, puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula VI y el derivado de bencilamina apropiados (en la que R^3, D y G son como se han definido anteriormente). Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

La amida de Fórmula VI puede prepararse a partir del correspondiente éster de Fórmula III mediante la adición de amina. Típicamente, se añade la amina apropiada al éster de Fórmula III a una temperatura de aproximadamente 15°C a

PETER [illegible] MORENO
[illegible] AN
[illegible]
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente veinticuatro horas, en un disolvente polar tal como metanol.

Algunos de los procedimientos útiles para la preparación de los compuestos descritos en este documento pueden requerir protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria o precursores de carboxilo en la Fórmula I). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un especialista en la técnica. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro de la experiencia en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Así pues, por ejemplo, en una secuencia de reacción alternativa, el compuesto deseado de Fórmula I, en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente, puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula VI mediante protección y adición de amina seguido por desprotección. Así pues, el compuesto de Fórmula VI en la que R^1, R^2, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, experimenta una reducción de azida. Típicamente, la reducción

MORENO
ADRID

se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula VI con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C. Después de la reducción, se protege el resto de amina (P^1).

Preferiblemente, la amina se protege con un grupo terc-butoxicarbonilo. La protección se realiza mediante tratamiento de la amina con anhídrido de terc-butoxicarbonilo y una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, en un disolvente anhidro tal como diclorometano, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente cinco horas a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto deseado de Fórmula IV en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente, se prepara a partir del compuesto de Fórmula V y el derivado de bencilamina apropiados (en la que R^3, D y G son como se han

PATENTES ... ARENO
... AN
... 113
... MADRID
Telef. ...

definido anteriormente). Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

Después de la adición de amina, el compuesto deseado de Fórmula I puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula IV protegido mediante una reacción de desprotección catalizada apropiada. Típicamente, el compuesto protegido (por ejemplo, éster de butilo terciario protegido) se trata con un ácido fuerte, preferiblemente ácido trifluoroacético, a una temperatura de 10°C a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente ocho horas, para retirar el resto protector.

De acuerdo con el ESQUEMA de reacción II, los compuestos deseados de Fórmula IA en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y D es oxi, tio o NH, pueden prepararse mediante la reducción de la azida en el correspondiente compuesto de Fórmula XX. Típicamente, la reducción se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula XX con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a

...RENO
...AN
...13
...MADRID
Teléf. 5...

la reacción tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C.

El éster de Fórmula XXI (después de la conversión en el ácido) se acopla con la amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado para preparar el compuesto deseado de Fórmula XX. Un agente de acoplamiento adecuado es uno que transforma un ácido carboxílico en una especie reactiva que forma un enlace amida tras la reacción con una amina.

El agente de acoplamiento puede ser un reactivo que efectúa esta condensación en un procedimiento de una etapa cuando se mezcla con el ácido carboxílico y la amina. Son reactivos de acoplamiento ejemplares clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida-hidroxibenzotriazol (EDC/HOBT), diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (HOBT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) y cianuro de dietilfosforilo. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico,

PATENTES

a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente cuarenta y ocho horas, en presencia de un exceso de amina como base. Los disolventes ejemplares incluyen acetonitrilo, diclorometano, dimetilformamida y cloroformo, o mezclas de los mismos.

El agente de acoplamiento también puede ser un agente que convierte el ácido carboxílico en un intermedio activado que se aísla y/o forma en una primera etapa y se deja reaccionar con la amina en una segunda etapa. Son ejemplos de tales agentes de acoplamiento e intermedios activados el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo para formar el cloruro de ácido, el fluoruro cianúrico para formar un fluoruro de ácido, un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de isobutilo o isopropenilo o anhídrido propanofosfónico (anhídrido del ácido propanofosfónico, PPA) (con una base de amina terciaria) para formar un anhídrido mixto del ácido carboxílico, o carbonildiimidazol para formar un acilimidazol. Si el agente de acoplamiento es cloruro de oxalilo, es ventajoso emplear una pequeña cantidad de dimetilformamida como codisolvente con otro disolvente (tal como diclorometano) para catalizar la formación del cloruro de ácido. Este derivado de ácido activado puede acoplarse mediante mezcla con un exceso de amina en un disolvente apropiado junto con una base apropiada. Las combinaciones de

AN
113
MADRID

disolvente/base apropiadas son, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo o mezclas de los mismos, en presencia de un exceso de amina como base. Otras combinaciones de disolvente/base apropiadas incluyen agua, un alcohol (C_1-C_5) o una mezcla de los mismos junto con un codisolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano y una base tal como hidróxido sódico, potásico o de litio, en una cantidad suficiente como para consumir el ácido liberado en la reacción. El uso de estos agentes de acoplamiento y la selección apropiada de los disolventes y las temperaturas son conocidos por los especialistas en la técnica o pueden determinarse fácilmente a partir de la bibliografía. Estas y otras condiciones ejemplares útiles para el acoplamiento de ácidos carboxílicos se describen en Houben-Weyl, Vol XV, Parte II, E. Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín 1984; y The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross and J. Meienhofer), vols 1-5 (Academic Press, NY 1979-1983).

El compuesto de Fórmula XXI puede convertirse en el correspondiente ácido mediante una desprotección catalizada por ácidos. Típicamente, el compuesto protegido (por ejemplo, éster de butilo terciario protegido) se trata con un ácido fuerte, preferiblemente ácido trifluoroacético, a una temperatura de 10°C a 50°C, preferiblemente a temperatura

[illegible] 113 MADRID

ambiente, durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente ocho horas, para formar el correspondiente ácido.

El compuesto deseado de Fórmula XXI en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y R es un resto de éster conveniente (alquilo) puede prepararse a partir de los compuestos apropiados de Fórmula XXII en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z y D son como se han descrito anteriormente (típicamente DH representa D como oxi, tio o NH, es decir, antes de la alquilación) mediante una reacción de alquilación. Generalmente, el compuesto de Fórmula XXII se combina con un bromoacetato de alquilo, en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto de Fórmula XXII en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z y D son como se han descrito anteriormente, puede prepararse a partir del compuesto apropiado de Fórmula III y el derivado de bencilamina apropiado. Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente

[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
Tele[illegible]

dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

De acuerdo con el ESQUEMA III, los compuestos de Fórmula XXX en la que X e Y son como se han definido anteriormente se preparan a partir de una reacción de glicosilación entre el compuesto apropiado de Fórmula XXXI y una 6-cloro purina sililada. Típicamente, la reacción se cataliza por un ácido de Lewis, preferiblemente triflato de trimetilsililo, en un disolvente inerte a la reacción tal como diclorometano o acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 30°C a aproximadamente 75°C, típicamente a 60°C, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente seis horas.

Los compuestos deseados de Fórmula XXXI en la que X es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis catalizada por ácido del compuesto apropiado de Fórmula XXXII. Típicamente, el ácido es un ácido mineral fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico, en una mezcla de disolventes próticos de ácido acético y anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 40°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

De forma análoga, los compuestos deseados de Fórmula XXXVI en la que Y y X son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto apropiado de Fórmula XXXIII usando las reacciones de glicosidación e hidrólisis

PATENTE NO DISPONIBLE

descritas anteriormente.

El compuesto deseado de Fórmula XXXII en la que X es como se ha definido anteriormente, se prepara a partir del compuesto apropiado de Fórmula XXXIII mediante activación del ácido carboxílico, seguido de la reacción con una amina. Típicamente, el compuesto de Fórmula XXXIII puede activarse mediante conversión en un cloruro de ácido mediante, por ejemplo, tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico no polar, preferiblemente diclorometano con una cantidad catalítica de dimetil formamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C, con calentamiento a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente ocho horas. Después, el cloruro de ácido se trata con un exceso de la amina apropiada a una temperatura de 0°C a aproximadamente 30°C.

El compuesto deseado de Fórmula XXXIII en la que X es como se ha definido anteriormente, se prepara mediante oxidación del compuesto apropiado de Fórmula XXXIV. Generalmente, el oxidante es tetróxido de rutenio, preparado usando una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio y una cantidad estequiométrica de peryodato sódico en una mezcla disolvente de cloroformo, acetonitrilo y agua. La reacción se realiza convenientemente a la temperatura ambiente durante un período de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente veinticuatro horas.

PATENTES ESPAÑOLAS
Telef. 5

El compuesto deseado de Fórmula XXXIV en la que X es como se ha definido anteriormente, se prepara a partir del compuesto apropiado de Fórmula XXXV mediante tratamiento con ácido peryódico, que hidroliza el grupo isopropilideno y escinde el glicol para producir el aldehído. La reacción se realiza en disolventes etéreos, típicamente éter dietílico, convenientemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto deseado de Fórmula XXXV se prepara a partir del correspondiente compuesto de hidroxilo mediante activación del grupo hidroxilo y desplazamiento con ion de azida. Típicamente, la activación se realiza mediante la conversión del grupo hidroxilo en el correspondiente derivado de triflato mediante reacción con anhídrido tríflico en presencia de una base de amina, preferiblemente piridina, a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 0°C, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. El triflato resultante se trata con una azida de metal alcalino, preferiblemente azida sódica, en un disolvente aprótico polar, preferiblemente dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente veinticuatro horas.

PE... MORENO
...AN
...ORID
Telé...

El ESQUEMA IV proporciona procedimientos de preparación para los intermedios de bencilamina de esta invención.

Así pues, las bencilaminas de Fórmula L en las que D, G y R^3 son como se han descrito anteriormente (típicamente DH representa D como oxi, tio o NH, es decir, antes de la alquilación) se preparan, por ejemplo, por uno de tres procedimientos. En el primer procedimiento, la imida de Fórmula LII se prepara a partir del correspondiente compuesto aromático de Fórmula LI mediante una reacción de imidoalquilación. Así pues, el compuesto de Fórmula LI apropiado se trata con N-clorometilftalimida y un catalizador ácido o ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, en un disolvente inerte a la reacción aprótico, tal como THF, a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C.

Los compuestos resultantes de Fórmula LII se alquilan para preparar el correspondiente compuesto de Fórmula L mediante combinación con el agente de alquilación apropiado en un disolvente aprótico polar tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro horas. Como alternativa, la alquilación puede realizarse en condiciones de Mitsunobu usando un alcohol apropiado, trifenilfosfina o azodicarboxilato de dietilo en un disolvente inerte, preferiblemente THF a temperatura

MADRID

ambiente, durante un período de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente veinticuatro horas.

La ftalimida resultante de Fórmula LIX se desprotege mediante tratamiento con hidrato de hidrazina en un disolvente prótico, tal como etanol, a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente seis horas. Como alternativa, la desprotección puede realizarse primero mediante la reducción de la imida con un agente de hidruro reductor, preferiblemente borohidruro sódico, seguido de calentamiento con ácido acético a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente diez a aproximadamente veinticuatro horas.

Como alternativa, la bencilamina de Fórmula L puede prepararse a partir de la siguiente secuencia de reacción. Los compuestos de Fórmula LV se preparan a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula LIII a través de un procedimiento de alquilación de dos etapas seguido por reducción con hidruro metálico. Los compuestos de Fórmula LV también pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula LIV mediante tratamiento con un ácido borónico, preferiblemente ácido fenilborónico, y formaldehído, y un catalizador ácido tal como ácido propiónico, en un disolvente aprótico tal como benceno a una

ADRID

temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto de Fórmula LVI en la que D, G y R^3 son como se han descrito anteriormente, puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula LV. Generalmente, el alcohol bencílico LV se trata con difenilfosforil azida y una base, preferiblemente una base de amina fuerte tal como diazobicicloundecano (DBU), en un disolvente aprótico, preferiblemente tolueno, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas.

La azida resultante puede reducirse para preparar el compuesto de Fórmula L. En general, la reducción se realiza mediante el tratamiento de la azida de Fórmula LVI apropiada con un catalizador de hidrogenación, preferiblemente un catalizador de paladio, más preferiblemente Pd al 10% sobre carbono, en un disolvente inerte a la reacción tal como un disolvente alcohólico, preferiblemente etanol. El recipiente de reacción se pone en una atmósfera de gas hidrógeno, preferiblemente a una presión de 103,42 kPa a 344,73 kPa, convenientemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente cuatro horas. La reducción de azida también puede realizarse

[illegible]

mediante la combinación de la azida con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente media hora a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas.

Un tercer procedimiento para la síntesis de compuestos de Fórmula L es a partir de los nitrilos de Fórmula LVII por hidrogenación catalítica o reducción con hidruro metálico. En general, la hidrogenación catalítica se realiza mediante el tratamiento del compuesto apropiado de Fórmula LVII con un catalizador de hidrogenación, preferiblemente níquel Raney, en un disolvente inerte a la reacción tal como un disolvente alcohólico, preferiblemente etanol que contiene una solución acuosa de hidróxido amónico a aproximadamente un 1%. El recipiente de reacción se pone en una atmósfera de gas hidrógeno, preferiblemente a una presión de 103,42-344,73 kPa, convenientemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente cuatro horas. Como alternativa, la reducción puede realizarse usando un agente reductor de hidruro metálico,

Telef. 915 35 ... ADRID

preferiblemente hidruro de litio y aluminio, en un disolvente etéreo, preferiblemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente seis horas. Los compuestos de Fórmula LVII se preparan mediante alquilación de los correspondientes compuestos de Fórmula LVIII por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, y como se describe para los compuestos de Fórmula LIX.

Los materiales de partida y reactivos para los compuestos descritos anteriormente se pueden adquirir fácilmente o pueden sintetizarse fácilmente por los especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánicas. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en este documento están relacionados o son derivados de compuestos encontrados en la naturaleza, en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y, por consiguiente, muchos de tales compuestos están disponibles en el mercado, se presentan en la bibliografía o pueden prepararse fácilmente a partir de otras sustancias disponibles comúnmente por procedimientos que se informan en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de esta invención tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas

MADRID

diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos conocidos per se, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos tales isómeros, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de esta invención. Además, algunos de los compuestos de esta invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

Los especialistas en la técnica reconocerán que los compuestos de Fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas. Todas tales formas tautoméricas se consideran parte de esta invención. Además, por ejemplo, en esta invención se incluyen todas las formas enol-ceto de los compuestos de Fórmula I.

Algunos compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Todos los compuestos de esta invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas tales sales,

ADRID

incluyendo las di-sales, están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, simplemente pueden prepararse poniendo en contacto las entidades ácidas o básicas en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado.

Además, cuando los compuestos de esta invención forman metabolitos, hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la invención.

Junto con los compuestos de esta invención, pueden usarse otros agentes cariovasculares (por ejemplo, agentes que tienen un efecto cardiovascular) conocidos por los especialistas en la técnica, tales como los descritos anteriormente en el Resumen.

En el tratamiento con terapia de combinación, se administran a mamíferos (por ejemplo, hombres o mujeres) tanto los compuestos de esta invención como las otras terapias de fármacos mediante procedimientos convencionales.

Cualquier inhibidor de NHE-1 puede usarse como segundo compuesto (agente activo) de esta invención para terapias de combinación. El término inhibidor de NHE-1 se refiere a compuestos que inhiben el sistema de transporte de

PETER H. SEE MORENO
ING. AN
13
RID

intercambio sodio/protón (Na+/H+) y que, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades causadas o agravadas por la aceleración del sistema de transporte de intercambio sodio/protón (Na+/H+). Tal inhibición se determina fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales tales como los descritos más adelante en este documento y en ensayos preclínicos de cardioprotección convencionales [véase el ensayo in vivo en Klein, H. y col., Circulation 92:912-917 (1995); el ensayo de corazón aislado en Scholz, W. y col., Cardiovascular Research 29:260-268 (1995); el ensayo antiarrítmico en Yasutake M. y col., Am. J. Physiol., 36:H2430-H2440 (1994); el ensayo de RMN en Kolke y col., J. Thorac. Cardiovascular. Surg. 112: 765-775 (1996)]. Más adelante se describen y citan una diversidad de inhibidores de NHE-1, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de NHE-1 tales como los descritos en el documento WO99/43663 publicado el 2 de septiembre de 1999. Por consiguiente, los ejemplos de inhibidores de NHE-1 útiles en las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen: [1-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-7-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

PATENTES MORENO
MADRID

carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-isoquinolil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

1-(5-quinolinil)-5-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

AN
13
ADRID

[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-butil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-propil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,5-diclorofenil)-5-ciclopropil-*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

PATENTES MORENO

carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluoro-6-trifuorometilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Puede usarse cualquier inhibidor de la aldosa reductasa como segundo compuesto (agente activo) de esta invención para

MADRID

terapias de combinación. El término inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, catalizada por la enzima aldosa reductasa. Tal inhibición se determina fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (J. Malone, Diabetes, 29:861-864, 1980. "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A continuación se describen y citan una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la aldosa reductasa. Las descripciones de las patentes de Estados Unidos indicadas más adelante se incorporan en este documento por referencia. Además, cuando es aplicable, se presentan entre paréntesis los nombres químicos USAN comunes u otras designaciones, junto con la referencia a la bibliografía de patentes apropiada que describe el compuesto.

La actividad de un inhibidor de la aldosa reductasa en un tejido puede determinarse ensayando la cantidad de inhibidor de aldosa reductasa que se requiere para reducir el sorbitol en el tejido (es decir, mediante la inhibición de la producción de sorbitol después del bloqueo de la aldosa reductasa) o para reducir la fructosa en el tejido (mediante la inhibición de la producción de sorbitol después del bloqueo de la aldosa reductasa y, por consiguiente, la producción de fructosa). Aunque no se desea limitación por

ADRID

ninguna teoría o mecanismo particular, se cree que un inhibidor de la aldosa reductasa, mediante la inhibición de la aldosa reductasa, previene o reduce las lesiones isquémicas o hipóxicas como se describe más adelante.

Por consiguiente, los ejemplos de los inhibidores de la aldosa reductasa útiles en las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen:

1. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinoacético (ponalrestat, documento US 4.251.528);

2. N[[(5-trifluorometil)-6-metoxi-1-naftalenil]tioxometil}-N-metilglicina (tolrestat, documento US 4.600.724);

3. ácido5-[(Z,E)-β-metilcinamilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidenoacético (epalrestat, documentos US 4.464.382, US 4.791.126 y US 4.831.045);

4. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolinoacético (zenarestat, documentos US 4.734.419 y 4.883.800);

5. ácido2R,4R-6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metilcroman-4-acético (documento US 4.883.410);

6. ácido 2R,4R-6,7-dicloro-6-fluoro-4-hidroxi-2-metilcroman-4-acético (documento US 4.883.410);

7. ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético (documento US 4.771.050);

8. ácido 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-

PATENTES ... MADRID

benzotiazolil)metil]-2H-1,4-benzotiazina-2-acético(SPR-210, documento U.S. 5.252.572);

9. N-[3,5-dimetil-4-[(nitrometil)sulfonil]fenil]-2-metil-bencenoacetamida (ZD5522, documentos U.S. 5.270.342 y U.S. 5.430.060);

10. (S)-6-fluoroespiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2,5'-diona (sorbinil, documento US 4.130.714);

11. d-2-metil-6-fluoro-espiro(croman-4',4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documento US 4.540.704);

12. 2-fluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documento US 4.438.272);

13. 2,7-di-fluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documentos US 4.436.745 y US 4.438.272);

14. 2,7-di-fluoro-5-metoxi-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documentos US 4.436.745 y US 4.438.272);

15. 7-fluoro-espiro(5H-indenol[1,2-b]piridina-5,3'-pirrolidina)-2,5'-diona (documentos US 4.436.745 y US 4.438.272);

16. d-cis-6'-cloro-2',3'-dihidro-2'-metil-espiro-(imidazolidina-4,4',4'-H-pirano(2,3-b)piridina)-2,5-diona (documento US 4.980.357);

17. espiro[imidazolidina-4,5'(6H)-quinolina]-2,5-diona-3'-cloro-7',8'-dihidro-7'-metil-(5'-cis) (documento US

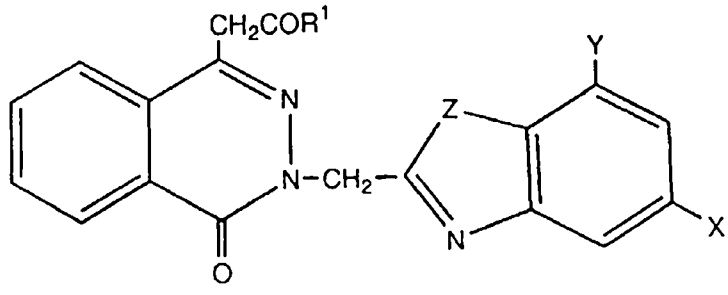
MADRID

5.066.659);

18. (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro(croman-4,4'-imidazolidina)-2-carboxamida (documento US 5.447.946); y

19. 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoroespiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (ARI-509, documento US 5.037.831).

Otros inhibidores de la aldosa reductasa incluyen compuestos que tienen la fórmula IB



IB

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

Z es O o S;

R_1 es hidroxi o un grupo capaz de retirarse <u>in vivo</u> para producir un compuesto de fórmula IB en la que R^1 es OH; y

X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, trifluorometilo, fluoro y cloro.

Un subgrupo preferido dentro del grupo anterior de inhibidores de la aldosa reductasa incluye los compuestos con los números 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 y 17 y los siguientes compuestos de Fórmula IB:

20. ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzotiazol-2-

ADRID

ilmetil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=F; Y=H];

21. ácido 3-(5,7-difluorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=F];

22. ácido 3-(5-clorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Cl; Y=H];

23. ácido 3-(5,7-diclorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=Cl];

24. ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-ilmetil)ftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=CF_3; Y=H];

25. ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzoxazol-2-ilmetil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=F; Y=H];

26. ácido 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=F];

27. ácido3-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Cl; Y=H];

28. ácido 3-(5,7-diclorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=Cl]; y

29. zopolrestat; ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazinoacético, [R^1=hidroxi; X=trifluorometilo; Y=H].

En los compuestos 20-23 y 29, Z es S. En los compuestos 24-28, Z es O.

Del subgrupo anterior, los compuestos 20-29 son más preferidos, siendo el 29 especialmente preferido.

PATENTES MORENO
MADRID

Un inhibidor de la aldosa reductasa especialmente preferido es el ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazinoacético.

Los compuestos inhibidores de la aldosa reductasa de esta invención se pueden adquirir fácilmente o pueden sintetizarse fácilmente por los especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica, particularmente en vista de las descripciones de las memorias descriptivas de patentes oportunas.

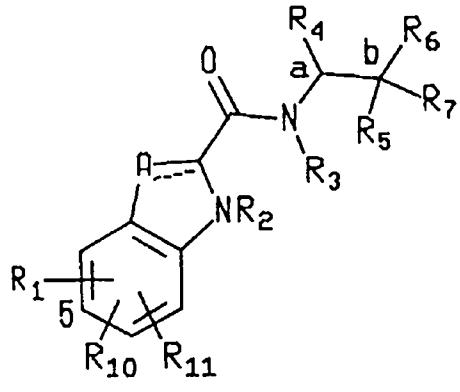
Puede usarse una cantidad del inhibidor de la aldosa reductasa de esta invención que sea eficaz para las actividades de esta invención. Típicamente, una dosis eficaz para los inhibidores de la aldosa reductasa para las composiciones de combinación, procedimientos y estuches de esta invención está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día en una sola dosis o en dosis divididas, preferiblemente de 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día en una sola dosis o en dosis divididas.

Como segundo compuesto de esta invención, puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa. El término inhibidor de la glucógeno fosforilasa se refiere a cualquier sustancia o agente, o cualquier combinación de sustancias y/o agentes que reduzca, retrase o elimine la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa. La acción enzimática de la glucógeno fosforilasa conocida actualmente es la degradación

PATENTES DE ESPAÑOLES
MADRID

de glucógeno, mediante catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico para producir glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo menos que la macromolécula de glucógeno original (dirección de avance de la glucogenolisis). Tales acciones se determinan fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, como se describe más adelante). Se incluyen varios de estos compuestos en las siguientes solicitudes de patentes internacionales publicadas: publicación de la solicitud PCT WO 96/39384 y WO 96/39385. Sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la glucógeno fosforilasa útiles en las combinaciones, procedimientos y estuches de esta invención.

Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa preferidos incluyen compuestos que tienen la Fórmula IC



Fórmula IC

PÉREZ-LLORCA ABOGADOS
MADRID

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos

en la que

la línea de trazos (---) es un enlace opcional;

A es -C(H)=, -C((alquilo (C_1-C_4))= o -C(halo)= cuando la línea de trazos (---) es un enlace, o A es metileno o -CH(alquilo (C_1-C_4))- cuando la línea de trazos (---) no es un enlace;

cada uno de R_1, R_{10} o R_{11} es independientemente H, halo, 4-, 6- ó 7-nitro, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R_2 es H;

R_3 es H o alquilo (C_1-C_5);

R_4 es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilhidroxi-alquilo (C_1-C_4), fenil-alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), tien-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4) o fur-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4), estando dichos anillos R_4 independientemente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, amino o ciano; o

R_4 es pirid-2-, -3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), tiazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), imidazol-1-, -2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirrol-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4), oxazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isoxazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isotiazol-3-

, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), piridazin-3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), pirimidin-2-, -4-, -5- ó -6-il-alquilo (C_1-C_4), pirazin-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4) o 1,3,5-triazin-2-il-alquilo (C_1-C_4), estando dichos heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino o hidroxi, y estando dichos mono- o di-sustituyentes unidos a carbono;

R_5 es H, hidroxi, fluoro, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5), alcanoílo (C_1-C_6), amino-alcoxi (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino-alcoxi (C_1-C_4), carboxi-alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_5)-carbonil-alcoxi (C_1-C_4), benciloxicarbonil-alcoxi (C_1-C_4) o carboniloxi, presentando dicho carboniloxi un enlace carbono-carbono con fenilo, tiazolilo, imidazolilo, 1H-indolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo, y estando dichos anillos R_5 anteriores opcionalmente monosustituidos con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, amino o trifluorometilo y estando dichos sustituyentes unidos a carbono;

R_7 es H, fluoro o alquilo (C_1-C_5); o

R_5 y R_7 pueden tomarse conjuntamente para ser oxo;

R_6 es carboxi, alcoxi (C_1-C_8)-carbonilo, $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$,

en la que

PATENTES MORENO
ALICANTE
MADRID

R_8 es H, alquilo (C_1-C_3), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3); y

R_9 es H, alquilo (C_1-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), metileno-alquilo (C_1-C_8) perfluorado, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo, estando dichos anillos R_5 anteriores unidos a carbono-nitrógeno; o

R_9 es alquilo (C_1-C_5) mono-, di- o tri-sustituido, siendo dichos sustituyentes independientemente H, hidroxi, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino; o

R_9 es alquilo (C_1-C_5) mono- o di-sustituido, siendo dichos sustituyentes independientemente fenilo, piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo.

estando los anillos R_9 no aromáticos que contienen nitrógeno opcionalmente mono-sustituidos en nitrógeno con alquilo (C_1-C_6), bencilo, benzoílo o alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, y estando los anillos R_9 opcionalmente mono-sustituidos en carbono con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, amino o mono-N- y di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, con la

PETI... MADRID

condición de que no se incluya ningún carbono cuaternizado y no haya ningún enlace nitrógeno-oxígeno, nitrógeno-nitrógeno o nitrógeno-halo;

R_{12} es piperazin-1-ilo, 4-alquil (C_1-C_4)-piperazin-1-ilo, 4-formilpiperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolino, tiazolidin-3-ilo, 1-oxo-tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxo-tiazolidin-3-ilo, 2-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilpirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo o 2(R)-hidroximetilpirrolidin-1-ilo; o

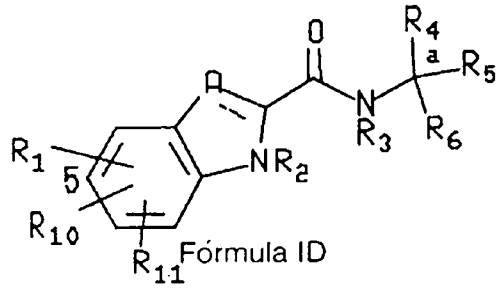
R_{12} es oxazetidin-2-ilo 3- y/o 4-mono-o di-sustituido, oxazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono- o di-sustituido, tiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono o di-sustituido, 1-oxotiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono- o di-sustituido, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5- mono- o di-sustituido, pirrolidin-1-ilo 3- y/o 4-mono- o di-sustituido, piperidin-1-ilo 3-, 4- y/o 5- mono-, di- o tri-sustituido, piperazin-1-ilo 3-, 4- y/o 5- mono-, di- o tri-sustituido, azetidin-1-ilo 3-sustituido, 1,2-oxazinan-2-ilo 4- y/o 5- mono- o di-sustituido, pirazolidin-1-ilo 3- y/o 4-mono- o di-sustituido, isoxazolidin-2-ilo 4- y/o 5- mono- o di-sustituido, o isotiazolidin-2-ilo 4- y/o 5- mono- y/o di-sustituido, siendo dichos sustituyentes R_{12} independientemente H, halo, alquilo (C_1-C_5), hidroxi, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, formilo, oxo, hidroxiimino, alcoxi (C_1-C_5), carboxi, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoílo, alcoxi

(C_1-C_4)-imino, alcoxi (C_1-C_4)-metoxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, carboxi-alquilo (C_1-C_5) o hidroxi-alquilo (C_1-C_5);

con la condición de que si R_4 es H, metilo, etilo o n-propilo, R_5 es OH;

con la condición de que si R_5 y R_7 son H, entonces R_4 no es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) y R_6 es $C(O)NR_8R_9$, $C(O)R_{12}$ o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo.

Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa preferidos incluyen compuestos que tienen la Fórmula ID



Fórmula ID

y las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos

en la que

la línea de trazos (---) es un enlace opcional;

A es -C(H)=, -C((alquilo (C_1-C_4)))=, -C(halo)= o -N=, cuando la línea de trazos (---) es un enlace, o A es metileno o -CH(alquilo (C_1-C_4))- cuando la línea de trazos (---) no es un enlace;

cada uno de R_1, R_{10} o R_{11} es independientemente H, halo,

PATENTES ... MADRID

ciano 4-, 6- ó 7-nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R_2 es H;

R_3 es H o alquilo (C_1-C_5);

R_4 es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilhidroxi-alquilo (C_1-C_4), (fenil)(alcoxi (C_1-C_4))-alquilo (C_1-C_4), tien-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4) o fur-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4), estando dichos anillos R_4 independientemente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, amino, ciano o 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; o

R_4 es pirid-2-, -3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), tiazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), imidazol-1-, -2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirrol-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4), oxazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isoxazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isotiazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), piridazin-3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), pirimidin-2-, -4-, -5- ó -6-il-alquilo (C_1-C_4), pirazin-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4), 1,3,5-triazin-2-il-alquilo (C_1-C_4) o indol-2-alquilo (C_1-C_4), estando dichos heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino, hidroxi o ciano, y estando dichos sustituyentes unidos a carbono; o

...ORENO
...AN
...113
...MADRID
Tel...

R_4 es R_{15}-carboniloximetilo, siendo dicho R_{15} fenilo, tiazolilo, imidazolilo, 1H-indolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo y estando dichos anillos R_{15} anteriores opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con halo, amino, hidroxi, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o trifluorometilo y estando dichos mono o di-sustituyentes unidos a carbono;

R_5 es H;

R_6 es carboxi, alcoxi (C_1-C_8)-carbonilo, benciloxicarbonilo, $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$,

en los que

R_8 es H, alquilo (C_1-C_6), ciclo-alquilo (C_3-C_6), ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_8); y

R_9 es H, ciclo-alquilo (C_3-C_8), ciclo-alquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_5), ciclo-alquenilo (C_4-C_7), ciclo-alquil (C_3-C_7)-alcoxi (C_1-C_5), ciclo-alquil (C_3-C_7)-oxi, hidroxi, metileno-alquilo (C_1-C_8) perfluorado, fenilo o un heterociclo, siendo dicho heterociclo piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, tiocromanilo o tetrahidrobenzotiazolilo, presentando dichos anillos

PATENTES MORENO
ING
C
Telef. ADRID

heterocíclicos enlaces carbono-nitrógeno; o

R_9 es alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8), estando dicho alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente monosustituido con ciclo-alquen (C_4-C_7)-1-ilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo o indolilo, y estando opcionalmente dicho alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8) adicional e independientemente mono- o di-sustituido con halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_5), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, ciano, carboxi o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo; y

estando los anillos R_9 opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente en carbono con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), amino-alquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, ciano, carboxi, alcoxi (C_1-C_5)-carbonilo, carbamoílo, formilo o trifluorometilo y pudiendo estar adicionalmente dichos anillos R_9 opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con alquilo (C_1-C_5) o halo;

con la condición de que no esté incluido ningún nitrógeno cuaternizado en ningún heterociclo R_9;

PATENTES ESPAÑOLAS
ING. [illegible]
c/ [illegible] MADRID
Telef. [illegible]

R_{12} es morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tiazolidin-3-ilo, 1-oxotiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, pirazolidin-1-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, 1,2-oxazetidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinol-1-ilo,2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]-tiazina-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilo, 3,4-dihidro-benzo[c][1,2]oxazin-1-ilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,2]oxazin-3-ilo, 3,4-dihidro-benzo[e][1,2]-oxazin-2-ilo, 3H-benzo[d]isoxazol-2-ilo, 3H-benzo[c]isoxazol-1-ilo o azepan-1-ilo,

estando dichos anillos R_{12} opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5), hidroxi, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, formilo, carboxi, carbamoílo, mono-N o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-carbamoílo, alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_5)-carbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_5)-carbonil-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, carboxi-alquilo (C_1-C_5), carbamoil-alquilo (C_1-C_5), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-carbamoil-alquilo (C_1-C_5), hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), amino-alquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4),

oxo, hidroxiimino o alcoxi (C_1-C_6)-imino, y donde no más de

MORENO
Telef.

dos sustituyentes se seleccionan entre oxo, hidroxiimino o alcoxi (C_1-C_6)-imino, y oxo, hidroxiimino o alcoxi (C_1-C_6)-imino no están en un carbono no aromático; y

estando dichos anillos R_{12} opcional y adicionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con alquilo (C_1-C_5) o halo;

con la condición de que cuando R_6 es alcoxi (C_1-C_5)-carbonilo o benciloxicarbonilo, entonces R_1 es 5-halo, 5-alquilo (C_1-C_4) o 5-ciano y R_4 es (fenil)(hidroxi)alquilo (C_1-C_4), (fenil)(alcoxi (C_1-C_4))alquilo (C_1-C_4), hidroximetilo o Ar-alquilo (C_1-C_2), en el que Ar es tien-2- o -3-ilo, fur-2- o -3-ilo o fenilo, estando dicho Ar opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con halo; con la condición de que cuando R_4 es bencilo y R_5 es metilo, R_{12} no es 4-hidroxi-piperidin-1-ilo o cuando R_4 es bencilo y R_5 es metilo, R_6 no es $C(O)N(CH_3)_2$;

con la condición de que cuando R_1 y R_{10} y R_{11} son H, R_4 no es imidazol-4-ilmetilo, 2-feniletilo o 2-hidroxi-2-feniletilo;

con la condición de que cuando tanto R_8 como R_9 son n-pentilo, R_1 es 5-cloro, 5-bromo, 5-ciano, 5-alquilo (C_1-C_5), 5-alcoxi (C_1-C_5) o trifluorometilo;

con la condición de que cuando R_{12} es 3,4-dihidroisoquinol-2-ilo, dicho 3,4-dihidroisoquinol-2-ilo no esta sustituido con carboxi-alquilo (C_1-C_4);

MORENO
MAN
113
ADRID

con la condición de que cuando R_8 es H y R_9 es alquilo (C_1-C_6), R_9 no está sustituido con carboxi o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo en el carbono que está unido al átomo de nitrógeno N de NHR_9; y

con la condición de que cuando R_6 es carboxi y R_1, R_{10}, R_{11} y R_5 son H, entonces R_4 no es bencilo, H, (fenil)(hidroxi)metilo, metilo, etilo o n-propilo.

En general, una dosis eficaz para las composiciones de combinación farmacológicas de esta invención, por ejemplo, para las actividades de reducción de las lesiones isquémicas de las combinaciones que contienen el compuesto inhibidor de la glucógeno fosforilasa de esta invención, está en el intervalo de 0,005 a 50 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 25 mg/kg/día y, más preferiblemente, de 0,1 a 15 mg/kg/día.

Como segundo compuesto de esta invención puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa. El término inhibidores de la glucógeno fosforilasa se refiere a cualquier sustancia o agente, o cualquier combinación de sustancias y/o agentes, que reduzca, retrase o elimine la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa. La acción enzimática conocida actualmente de la glucógeno fosforilasa es la degradación del glucógeno mediante la catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico para producir glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo

PE... 113 ...ADRID Telé...

menos que la macromolécula de glucógeno original (dirección de avance de la glucogenolisis). Tales acciones se determinan fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, como se describen más adelante). En las siguientes solicitudes de patentes internacionales publicadas se incluyen varios de estos compuestos: publicación de la solicitud PCT WO 96/39384 y WO96/39385. Sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la glucógeno fosforilasa.

Como segundo compuesto de esta invención puede usarse cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa. Tales compuestos inhiben la formación de sorbitol deshidrogenasa. Tales acciones se determinan fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, como se describe más adelante). Los especialistas en la técnica conocerán una diversidad de estos compuestos (por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5.728.704).

Los compuestos de la presente invención imitan farmacológicamente los efectos cardioprotectores del preacondicionamiento isquémico mediante la activación de los receptores de adenosina A-3 y, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades causadas o agravadas por isquemia o hipoxia, o isquemia/reperfusión, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares [por ejemplo, arteriosclerosis, arritmia

PATENTES MORENO
MADRID

(por ejemplo, arritmia isquémica, arritmia debida a un infarto de miocardio, paro de miocardio, disfunción de miocardio, arritmia después de PTCA o después de una trombolisis, etc.), angina de pecho, hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, hipertrofia cardíaca, etc.), reestenosis después de PTCA, PTCI, choque (por ejemplo, choque hemorrágico, choque producido por endotoxinas, etc.)], enfermedades renales (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatía diabética, insuficiencia renal isquémica aguda, etc.) trastornos de órganos asociados con isquemia o reperfusión isquémica [(por ejemplo, trastornos asociados con reperfusión isquémica del músculo cardíaco, insuficiencia renal aguda o trastornos inducidos por un tratamiento quirúrgico tal como cirujías de injerto de by-pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, trasplante de órganos, cirujías no cardíacas o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA)], enfermedades cerebrovasculares (por ejemplo, ataque isquémico, ataque hemorrágico, etc.), trastornos de isquemia cerebral (por ejemplo, trastornos asociados con un infarto cerebral, trastornos causados después de una apoplejía cerebral como secuelas, o edema cerebral. Los compuestos de esta invención también pueden usarse como agentes para la protección del miocardio durante cirujías de injerto de by-

PETER [illegible] MORENO
[illegible] MAN
[illegible] 115
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

127

pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), PTCI, trasplante de órganos o cirujías no cardíacas.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención pueden usarse como agentes para la protección del miocardio antes, durante o después de cirujías de injerto de by-pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), PTCI, trasplante de órganos o cirujías no cardíacas.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención pueden usarse como agentes para la protección del miocardio en pacientes que presentan problemas de isquemia cardíaca (síndromes coronarios agudos, por ejemplo, infarto de miocardio o angina inestable) o de isquemia cerebral (por ejemplo, apoplejía).

Preferiblemente, los compuestos de esta invención pueden usarse como agentes para la protección crónica del miocardio en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria diagnosticada (por ejemplo, con un infarto de miocardio o angina inestable previos) o pacientes que tienen un alto riesgo de infarto de miocardio (por ejemplo, mayores de 65 años y con dos o más factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria).

Por consiguiente, los compuestos de esta invención reducen la mortalidad.

La utilidad de los compuestos de la presente invención

PATENTES DE DERECHO
MADRID
Tele

como agentes médicos en el tratamiento de enfermedades, tales como las detalladas en este documento en los mamíferos (por ejemplo, los seres humanos), por ejemplo, la protección del miocardio durante una cirugía o la protección del miocardio en pacientes que presentan un problema de isquemia cardíaca o cerebral en curso o problemas de hipoxia, o la cardioprotección crónica en pacientes a los que se les ha diagnosticado una enfermedad cardíaca coronaria o en riesgo de una enfermedad cardíaca coronaria, disfunción cardíaca o paro de miocardio, se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos preclínicos convencionales de cardioprotección [véase el ensayo in vivo en Klein, H. y col., Circulation 92:912-917 (1995); el ensayo en corazón aislado en Tracey, W. R. y col., Cardiovascular Research 33:410-415 (1997); el ensayo antiarrítmico en Yasutake M. y col., Am. J. Physiol., 36: H2430-H2440 (1994); el ensayo de RMN en Kolke y col., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112: 765-775 (1996)] y los ensayos adicionales in vitro e in vivo descritos más adelante. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que pueden compararse las actividades de los compuestos de esta invención con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en los mamíferos, incluyendo los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

Tel. Ofic. ... MADRID

Ensayos en Receptores Humanos de Adenosina A1 y A3

Materiales

Los ADNc de receptores humanos de adenosina A_1 y A_3 de longitud completa, subclonados en el vector de expresión eucariota pRcCMV (Invitrogen), se adquirieron en The Garvan Institute, Sydney, Australia. Las células de ovario de hámster chino (CHO-K1) se obtuvieron en la American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA). Los medios de cultivo DMEM y DMEM/F12 y el suero de ternero fetal se obtuvieron de Gibco-BRL (Grand Island, NY, USA). El agonista del receptor de adenosina A1/A3 N6-(4-amino-3-[125I]yodobencil)adenosina (^{125}I-ABA) se preparó por New England Nuclear (Boston, MA, USA). La adenosina desaminasa (ADA) se obtuvo de Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, USA). El inhibidor de la fosfodiesterasa RO-20-1724 se obtuvo de Research Biochemicals International (Matick, MA, USA).

Expresión de Receptores Humanos de Adenosina A1 y A3

Para los estudios de expresión estable, se transfectan plásmidos de expresión de receptores de adenosina A_1 y A_3 (20 μg) en células CHO-K1, o en células HEK 293s, respectivamente, cultivadas en DMEM/F12 (CHO) o DMEM (HEK 293s), con un 10% de medio de suero de ternero fetal, usando un estuche de transfección de células de mamífero con fosfato cálcico (5 Prime-3 Prime). Los transfectantes estables se obtienen mediante selección en medio completo que contiene

MADRID

500 μg/ml de (CHO) o 700 μg/ml (HEK 293s) de neomicina activa (G418) y se seleccionan con respecto a la expresión mediante la unión de [^{125}I]-ABA.

Preparación del Receptor de Membrana

Se recogen células que expresan de forma estable los receptores humanos A_1 o A_3 mediante centrifugación a 300 x g durante 5 minutos, el sobrenadante se desecha y el sedimento celular se resuspende en tampón celular que consta de (mmoles/l): HEPES (10), $MgCl_2$ (5), PMSF (0,1), bacitracina (100 μg/ml), leupeptina (10 μg/ml), ADNasa I (100 μg/ml) y ADA (2 U/ml), pH 7,4. Se preparan membranas celulares en bruto mediante aspiración repetida a través de una aguja de calibre 21, se recogen por centrifugación a 60.000 x g durante 10 minutos y se almacenan en tampón celular a -80°C.

Estimación de las Constantes de Afinidad de Unión del Compuesto (K_i)

Se resuspenden membranas con receptores en tampón de incubación que consta de (mmoles/l): HEPES (10), EDTA (1), $MgCl_2$ (5), pH 7,4. Las reacciones de unión (10-20 μg de proteína de membrana) se realizan durante una hora a temperatura ambiente en 250 μl de tampón de incubación que contiene ^{125}I-ABA 0,1 nM (2200 Ci/mmol) y concentraciones crecientes de compuesto (0,1 nM - 30 μM). La reacción se interrumpe mediante filtración rápida con PBS enfriada con hielo, a través de filtros de fibra de vidrio (humedecidos

Teléf. 91

previamente en polietilenimina al 0,6%) usando un recolector Tomtec de 96 pocillos (Orange, CT, USA). Los filtros se cuentan en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (Gaithersberg, MD, USA). La unión no específica se determina en presencia de I-ABA 5 μM. Las constantes inhibidoras del compuesto (K_i) se calculan ajustando los datos de unión mediante un análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineal, a la ecuación: % de inhibición = $100/[1 + (10^C/10^X)^D]$, donde X = log [concentración de fármaco], C (CI_{50}) = log [concentración de fármaco de inhibición al 50%] y D = pendiente de Hill. A la concentración de radioligando usada en el presente estudio (10 veces < K_D), $CI_{50} = K_i$.

Evaluación de Actividad Agonista del Receptor Humano de Adenosina A_3

La actividad agonista de adenosina A3 se evalúa mediante la inhibición del compuesto de los niveles de AMPc estimulados por isoproterenol. Se lavan células HEK293s transfectadas de forma estable con receptores A3 humanos (como se ha descrito anteriormente) con Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) (Sin Ca/Mg) y se separan con EDTA/PBS 1,0 mM. Las células se recogen mediante centrifugación a 300 x g durante 5 minutos y se desecha el sobrenadante. El sedimento celular se dispersa y se resuspende en tampón celular (DMEM/F12 que contiene HEPES 10 mM, RO-20-1724 20 μM y 1 U/ml de ADA). Después de la

MADRID

preincubación de las células (100.000/pocillo) durante 10 minutos a 37°C, se añade isoproterenol 1 μM, con o sin concentraciones crecientes (0,1 nM - 300 nM) de compuesto de ensayo, y la incubación se continúa durante 10 minutos. Las reacciones se terminan mediante la adición de HCl 1,0 N seguida de centrifugación a 2000 x g durante 10 minutos. Los sobrenadantes de la muestra (10 μl) se retiran y se determinan los niveles de AMPc mediante radioinmunoensayo (New England Nuclear, Boston, MA, USA). Las acumulaciones de AMPc estimulado por isoproterenol basal y de control (pmoles/ml/100.000 células) son rutinariamente 3 y 80, respectivamente. A los datos se ajustan curvas uniformes mediante análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados, a la ecuación: % de AMPc estimulado por isoproterenol = $100/[1 + (10^X/10^C)^D]$, donde X = log [concentración de fármaco], C (CI_{50}) = log [concentración de fármaco a una inhibición del 50%] y D = la pendiente de Hill.

Como información previa, se indica que breves períodos de isquemia de miocardio seguidos de reperfusión de las arterias coronarias protegen al corazón de posteriores isquemias de miocardio graves (Murry y col., Circulation 74:1124-1136, 1986).

Los efectos terapéuticos de los compuestos de esta invención en la prevención de las lesiones del tejido cardíaco debidas a una isquemia pueden demostrarse *in vitro*

MORENO
MAN
113
MADRID

de acuerdo con las directrices presentadas en Tracery y col. (Cardiovasc. Res., 33: 410-415, 1997), como se describe específicamente en este documento. La cardioprotección, como se indica por una reducción del miocardio infartado, puede inducirse farmacológicamente usando agonistas de los receptores de adenosina en corazones de conejo aislados y sometidos a perfusión retrógrada como modelo *in vitro* de preacondicionamiento de isquemia de miocardio (Tracery y col. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997)). El ensayo *in vitro* descrito más adelante demuestra que un compuesto de ensayo (es decir, un compuesto como los reivindicados en este documento) también puede inducir farmacológicamente cardioprotección, es decir, reducir el tamaño del infarto de miocardio, cuando se administra a un corazón aislado de conejo. Los efectos del compuesto de ensayo se comparan con el preacondicionamiento isquémico. La metodología exacta se describe a continuación.

El protocolo usado para estos experimentos sigue de forma exacta el descrito por Tracery y col. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997). Se anestesian conejos blancos New Zealand (3-4 kg) macho con pentobarbital sódico (30 mg/kg, i.v.). Después de conseguir una anestesia profunda (determinada por la ausencia de reflejo de parpadeo ocular) el animal se intuba y se ventila con O_2 al 100% usando un ventilador de presión positiva. Se realiza una toracotomía

[illegible]

izquierda, se expone el corazón y se pone un lazo (seda 2-0) holgadamente alrededor de la ramificación prominente de la arteria coronaria izquierda, aproximadamente a 2/3 de la distancia del ápice del corazón. El corazón se saca del pecho y se monta rápidamente (< 30 segundos) en un aparato Langendorff. El corazón se somete a perfusión retrógrada de una forma no recirculante con una solución de Krebs modificada (NaCl 118,5 mM, KCl 4,7 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, $NaHCO_3$ 24,8 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM y glucosa 10 mM), a una presión constante de 80 mm de Hg y a una temperatura de 37°C. El pH del perfundido se mantiene a 7,4-7,5 burbujeando un 95% de O_2/5% de CO_2. La temperatura del corazón se controla rigurosamente usando depósitos calentados para la solución fisiológica y camisas calefactoras de agua alrededor del tubo de perfusión y del corazón aislado. El ritmo cardíaco y las presiones del ventrículo izquierdo se determinan mediante un globo de látex que se inserta en el ventrículo izquierdo y se conecta mediante un tubo de acero inoxidable a un transductor de presión. El globo intraventricular se infla para proporcionar una presión sistólica de 80-100 mm de Hg y una presión diastólica ≤ 10 mm de Hg. El flujo coronario total también se controla de forma continua usando una sonda de flujo en línea y se normaliza para el peso cardíaco.

El corazón se deja equilibrar durante 30 minutos, después de lo cual el corazón tiene que mostrar presiones del

PATENTES MORENO
ANA
ING
28013
MADRID
Telé

ventrículo izquierdo estables dentro de los parámetros indicados anteriormente. Si el ritmo cardíaco se reduce por debajo de 180 latidos por minuto en cualquier momento antes del período de 30 minutos de isquemia regional, el corazón se pone a aproximadamente 200 latidos por minuto durante el resto del experimento. El preacondicionamiento isquémico se induce por un cese total de perfusión cardíaca (isquemia global) durante 5 minutos, seguido de reperfusión durante 10 minutos. La isquemia regional se proporciona apretando el lazo alrededor de la ramificación de la arteria coronaria. Después de la isquemia regional de 30 minutos, se libera el lazo y el corazón se somete a reperfusión durante 120 minutos más.

La cardioprotección farmacológica se induce mediante la infusión del compuesto de ensayo a concentraciones predeterminadas, durante un período de 5 minutos que finaliza 10 minutos antes de la isquemia regional de 30 minutos. Los corazones que reciben los compuestos de ensayo no se someten al período de preacondicionamiento isquémico.

Al final del período de reperfusión de 120 minutos, se aprieta el lazo de la arteria coronaria y se perfunde una suspensión del 0,5% de partículas de sulfato de cadmio y cinc fluorescentes (de 1 a 10 μM) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) a través del corazón; de esta forma se tiñe todo el miocardio, excepto el área en riesgo de infarto (área en

[illegible] MORENO
[illegible] JUAN
[illegible] 113
Telef. [illegible] MADRID

riesgo). El corazón se retira del aparato de Langendorff, se seca con papel secante, se envuelve en papel de aluminio y se almacena durante una noche a -20°C. Al día siguiente, el corazón se corta en secciones transversales de 2 mm desde el ápice a la parte superior de los ventrículos. Los cortes se tiñen con 1% de cloruro de trifenil tetrazolio (TTC) en solución salina tamponada con fosfato durante 20 minutos a 37°C. Como el TTC reacciona con el tejido vivo (que contiene deshidrogenasas dependientes de NAD), la tinción diferencia entre el tejido vivo (teñido de rojo) y el tejido muerto (tejido infartado no teñido). Para cada corte de ventrículo izquierdo se calcula el área infartada (no teñida) y el área en riesgo (sin partículas no fluorescentes) usando un analizador de imágenes precalibrado. Para normalizar las lesiones isquémicas con respecto a las diferencias en el área en riesgo entre corazones, los datos se expresan como la relación del área infartada frente el área con riesgo (%IA/AAR). Todos los datos se expresan como media ± SE y se comparan estadísticamente usando un ensayo no paramétrico Mann-Whitney con una corrección Bonferroni para realizar comparaciones múltiples. Se considera significado $p < 0,05$.

Los resultados del ensayo *in vitro* anterior demuestran que los compuestos de esta invención inducen una cardioprotección significativa con respecto al grupo de control.

ADRID

Los efectos terapéuticos de los compuestos de esta invención en la prevención de las lesiones en el tejido cardíaco debidas a una isquemia también pueden demostrarse *in vivo* de acuerdo con las directrices presentadas en Liu y col. (Circulation, Vol. 84:350-356, 1991) como se describe específicamente en este documento. El ensayo *in vivo* ensaya la cardioprotección del compuesto de ensayo con respecto al grupo de control que recibe vehículo salino. La cardioprotección, como se indica por una reducción en el miocardio infartado, puede inducirse farmacológicamente usando agonistas del receptor de adenosina administrados por vía intravenosa en conejos intactos anestesiados estudiados como modelo *in vivo* de preacondicionamiento de isquemia de miocardio (Liu y col., Circulation 84: 350-356, 1991). El ensayo *in vivo* ensaya si los compuestos pueden inducir farmacológicamente cardioprotección, es decir, reducir el tamaño del infarto de miocardio, cuando se administran por vía parenteral a conejos intactos anestesiados. Los efectos de los compuestos de esta invención pueden compararse con el preacondicionamiento isquémico. La metodología se describe a continuación. Cirugía: conejos Blancos New Zealand (3-4 kg) macho se anestesian con pentobarbital sódico como una dosis en embolada (30 mg/kg, i.v.) seguido por una infusión (100 mg/kg/h, i.v.) para mantener un plano quirúrgico de anestesia. Se realiza una traqueotomía mediante una incisión

MADRID

cervical de la línea media ventral y los conejos se ventilan con un 100% de oxígeno usando un ventilador de presión positiva. El ventilador se ajusta para mantener el pH y la pCO_2 dentro de los intervalos fisiológicos. La temperatura corporal se mantiene constante a 38°C usando una capa de calentamiento. Los catéteres se ponen en la vena yugular izquierda para la administración del fármaco y en la arteria carótida izquierda para medir la presión sanguínea. Los corazones después se exponen a través de una toracotomía izquierda y se pone un lazo (seda 00) alrededor de una ramificación prominente de la arteria coronaria izquierda a aproximadamente dos tercios de la distancia desde el ápice del corazón. La isquemia se induce tirando fuerte del lazo. La liberación del lazo permite la reperfusión del área isquémica. La isquemia de miocardio se demuestra por cianosis regional; la reperfusión se demuestra por hiperemia reactiva. Protocolo: Una vez que la presión arterial y el ritmo cardíaco han sido estables durante al menos 120 minutos, se inicia el ensayo. El preacondicionamiento isquémico se induce ocluyendo la arteria coronaria durante 5 minutos seguido por una reperfusión de 10 minutos. El preacondicionamiento farmacológico se induce mediante la infusión del compuesto de ensayo, por ejemplo, durante 5 minutos y dejando 10 minutos antes de otra intervención. Después del preacondicionamiento isquémico, el preacondicionamiento

MADRID

farmacológico o la ausencia de acondicionamiento (control de vehículo no acondicionado), la arteria se obstruye durante 30 minutos y después se somete a reperfusión durante dos horas para inducir el infarto de miocardio.

Después del período de reperfusión de 2 horas, los corazones se sacan rápidamente, se ponen en un aparato Langendorff y se someten a perfusión durante 1 minuto con solución salina normal calentada a la temperatura corporal (38°C). La sutura de seda usada como lazo después se ata apretadamente para reobstruir la arteria y se infunde una suspensión al 0,5% de partículas de sulfato de cinc y cadmio fluorescentes (1-10 μm) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) con el perfundido para teñir todo el miocardio excepto el área en riesgo (ventrículo no fluorescente). Después, los corazones se retiran del aparato, se secan con papel secante, se envuelven en papel de aluminio y se almacenan durante una noche a -20°C. Al día siguiente, los ventrículos se cortan en secciones transversales de 2 mm desde el ápice a la base y se tiñen con cloruro de trifenil tetrazolio (TTC) al 1% en solución salina tamponada con fosfato durante 20 minutos a 38°C. Como el TTC reacciona con el tejido vivo (deshidrogenasa dependiente de NAD presente), esta tinción diferencia entre el tejido vivo (teñido de rojo) y el tejido muerto (tejido infartado no teñido). Para cada corte de ventrículo izquierdo, se calculan el área infartada (sin

ADRID

teñir) y el área en riesgo (sin partículas fluorescentes) usando un analizador de imágenes pre-calibrado. Para normalizar las lesiones isquémicas con respecto a las diferencias en el área en riesgo entre corazones, los datos se expresan como la relación entre el área infartada y el área en riesgo (%IA/AAR). Todos los datos se expresan como media ± SEM y se comparan estadísticamente usando una ANOVA de un solo factor o un ensayo no paramétrico Mann Whitney. Se considera significado $p < 0,05$.

Los compuestos de esta invención pueden ensayarse con respecto a su utilidad en la reducción o prevención de las lesiones isquémicas o hipóxicas en tejidos no cardíacos, por ejemplo, el cerebro o el hígado, utilizando procedimientos presentados en la bibliografía científica. Los compuestos de esta invención en tales ensayos pueden administrarse por la vía de administración y con el vehículo de administración preferidos, y en el momento de administración preferido, antes del episodio de isquemia, durante el episodio de isquemia o hipoxia, después del episodio de isquemia o hipoxia (período de reperfusión) o durante cualquiera de las fases experimentales mencionadas más adelante.

El efecto beneficioso de la invención para reducir las lesiones cerebrales isquémicas o hipóxicas puede demostrarse, por ejemplo, en mamíferos, usando el procedimiento de Park, y col., (Ann. Neurol. 1988; 24: 543-551). De acuerdo con el

[illegible] MADRID

procedimiento de Park, y col., se anestesian ratas Sprague Dawley macho adultas inicialmente con un 2% de halotano, y posteriormente mediante ventilación mecánica con una mezcla de óxido nitroso-oxígeno (70%:30%) que contiene un 0,5%-1% de halotano. Después se realiza una traqueotomía. El volumen de apoplejía del ventilador se ajusta para mantener la tensión arterial de dióxido de carbono a aproximadamente 35 mm de Hg y una oxigenación arterial adecuada (PaO_2>90 mm de Hg). La temperatura corporal puede controlarse mediante un termómetro rectal y, si es necesario, los animales pueden mantenerse normotérmicos mediante calentamiento externo. Los animales después se someten a una craniectomía subtemporal para exponer el tronco principal de la arteria cerebral media izquierda (MCA) bajo un microscopio de operación, y la arteria expuesta se obstruye con coagulación microbipolar para generar lesiones isquémicas grandes en la corteza cerebral y los ganglios basales. Después de tres horas de obstrucción de la MCA, las ratas se anestesian profundamente con un 2% de halotano y se realiza una toracotomía para infundir solución salina heparinizada al ventrículo izquierdo. El efluente se recoge mediante una incisión de la aurícula derecha. El lavado con solución salina va seguido de aproximadamente 200 ml de formaldehído al 40%, ácido acético glacial y solución de metanol absoluto (FAM; 1:1:8, v/v/v), después, los animales se decapitan y las cabezas se

ADRID

almacenan en agente de fijación durante 24 horas. Posteriormente se retira el cerebro, se disecciona, se incluye en cera de parafina y se secciona (aproximadamente 100 secciones de 0,2 mm por cerebro). Las secciones después se tiñen con hematoxilina-eosina o con una combinación de violeta de cresilo y Luxol® fast blue, y se examinan mediante microscopía óptica para identificar y cuantificar la lesión isquémica usando un analizador de imágenes precalibrado. Los volúmenes isquémicos y las áreas se expresan en unidades absolutas (mm^3 y mm^2) y como un porcentaje de la región total examinada. El efecto de los compuestos, las composiciones y los métodos de esta invención para reducir la lesión isquémica cerebral inducida por la obstrucción de la MCA se detecta basándose en una reducción en el área o volumen de la lesión isquémica relativa o absoluta en las secciones del cerebro de ratas del grupo de tratamiento en comparación con las secciones cerebrales de ratas del grupo de control tratado con placebo.

Otros métodos que podrían utilizarse como alternaiva para demostrar los efectos beneficiosos de la invención para reducir las lesiones cerebrales isquémicas o hipóxicas incluyen los descritos por Nakayama, y col., en Neurology 1988, 38:1667-1673; Memezawa, y col., en Stroke 1992, 23:552-559; Folbergrova, y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92:5057-5059; y Gotti, y col., en Brain Res. 1990, 522-290-

MADRID

307.

Los efectos beneficiosos de los compuestos, las composiciones y los procedimientos de esta invención para reducir las lesiones isquémicas o hipóxicas de hígado pueden demostrarse, por ejemplo, en mamíferos, usando el procedimiento de Yokoyama y col. (Am. J. Physiol. 1990; 258:G564-G570). De acuerdo con el procedimiento de Yokoyama y col., se anestesian ratas Sprague Dawley macho adultas en ayunas con pentobarbital sódico (40 mg/kg i.p.). Después los animales se traqueotomizan y se ventilan mecánicamente con aire ambiente. El hígado se extirpa y se pone en una cámara ambiental mantenida a temperatura constante (37°C), después se somete a perfusión a través de la vena porta a una presión constante de 15 cm de H_2O con un tampón de Krebs-Henseleit sin hemoglobina modificado (en mM: NaCl 118, KCl 4,7, $NaHCO_3$ 27, $CaCl_2$ 2,5, $MgSO_4$ 1,2, KH_2PO_4 1,2, EDTA 0,05 y glucosa 11 mM, más 300 U de heparina). El pH del perfundido se mantiene a 7,4 gasificando el tampón con 95% de O_2 - 5% de CO_2. Cada hígado se somete a perfusión a un caudal de 20 ml/min de una forma de un solo paso durante un período de lavado y equilibrio de 30 minutos (período pre-isquémico), seguido de un período de 2 horas de isquemia global y después de un período de 2 horas de reperfusión en condiciones idénticas al período pre-isquémico. Se recogen alícuotas (20 ml) del perfundido durante el período pre-isquémico, inmediatamente

[illegible]

después del período isquémico oclusivo y cada 30 minutos del período de reperfusión de dos horas. Las muestras de perfundido se ensayan con respecto a la presencia de enzimas hepatocelulares, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST), alanina amino-transferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH), que se toman para reflejar cuantitativamente el grado de lesión isquémica del tejido hepático durante el procedimiento. Las actividades AST, ALT y LDH en el perfundido pueden determinarse por varios procedimientos, por ejemplo, por el procedimiento de reflectometría, usando un analizador automático Kodak Ektachem 500 presentado por Nakano y col., (Hepatology 1995; 22:539-545). El efecto de los compuestos, composiciones y procedimientos de esta invención en la reducción de las lesiones isquémicas de hígado inducidas por obstrucción, se detecta basándose en una reducción de la liberación de enzimas hepatocelulares inmediatamente después del período de obstrucción y/o durante el período de reperfusión post-isquémica en los hígados sometidos a perfusión de las ratas del grupo de tratamiento en comparación con los hígados sometidos a perfusión de las ratas de un grupo de control tratado con placebo.

Otros procedimientos y parámetros que podrían utilizarse alternativamente para demostrar los efectos beneficiosos de los compuestos, composiciones y procedimientos de esta

PATENTADO
MADRID

invención en la reducción de las lesiones hepáticas isquémicas o hipóxicas, incluyen los descritos por Nakano y col. (Hepatology 1995; 22:539-545).

Medición de la Actividad Inhibidora de NHE-1 Humanos

Las metodologías para medir la actividad de NHE-1 humanos y la potencia inhibidora se basan en las publicadas por Watson y col., Am. J. Physiol., 24:G229-G238, 1991), en las que se mide la recuperación del pH intracelular mediada por NHE después de una acidificación intracelular. Así pues, se cultivan fibroblastos que expresan de forma estable NHE-1 humanos (Counillon, L. y col., Mol. Pharmacol., 44:1041-1045 (1993) sobre placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno (50.000/pocillo) y se dejan crecer hasta la confluencia en medio de crecimiento (DMEM con alto contenido de glucosa; suero bovino fetal al 10%, 50 u/ml de penicilina y estreptomicina). Las placas confluentes se incuban durante 30 minutos a 37°C con la sonda fluorescente sensible al pH BCECF (5 μM; Molecular Probes, Eugene, OR). Las células cargadas con BCECF se incuban durante 30 minutos a 37°C en medio de carga ácido (cloruro de colina 70 mM, $NHCl_4$ 50 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,5) y después se ponen en un Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes (Molecular Devices, CA). La fluorescencia de BCECF se controla usando longitudes de onda de excitación y emisión de 485 nM y 525 nM, respectivamente. La acidificación

[illegible] ADRID

intracelular se inicia mediante un reemplazo rápido del medio de carga ácido con medio de recuperación (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,5) ± compuesto de ensayo, y la recuperación del pH intracelular mediada por NHE se controla como el aumento de fluorescencia BCECF posterior dependiente del tiempo. La potencia de los inhibidores de NHE-1 humanos se calcula como la concentración que reduce la recuperación del pH intracelular en un 50% (CI_{50}). En estas condiciones, los inhibidores de NHE de referencia amilorida y HOE-642 tenían valores para CI_{50} para NHE-1 humanos de 50 μM y de 0,5 μM, respectivamente.

ENSAYOS DEL INHIBIDOR DE LA ALDOSA REDUCTASA

Se convierten ratas Sprague Dawley en ratas diabéticas mediante inyección de estreptozocina a una concentración de 55 mg/kg i.v. en tampón citrato pH 4,5. Se alimentan ad libitum en condiciones controladas de alojamiento, temperatura e iluminación. Después de cinco semanas de diabetes, las ratas se anestesian con una sobredosis de pentobarbital, y los tejidos se extraen rápidamente y se analizan para determinar el contenido de sorbitol y fructosa.

Los niveles de sorbitol se analizan de acuerdo con el procedimiento de Donald M. Eades y col., "Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol y Myoinositol Mixtures From Biological Sources", Journal of Chromatography, 490, 1-8

[illegible] ARGENTO
[illegible] AN
[illegible] 113
Teléf. [illegible] MADRID

(1989).

La fructosa presente en los tejidos de las ratas se mide enzimáticamente usando una modificación del procedimiento de Ameyama (Methods in Enzymology, 89:20-29, 1982), en los que el ferricianuro se reemplazó por resazurin, un colorante que se reduce produciendo resorufin, un compuesto muy fluorescente. La cantidad de fluorescencia de resorufin es estequiométrica con la cantidad de fructosa oxidada por la fructosa deshidrogenasa. El ensayo contiene 0,1 ml de extracto de nervios en ácido perclórico al 6% neutralizado en un volumen final de 1,5 ml. Después de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente en un recipiente cerrado, se determina la fluorescencia de la muestra a una excitación = 560 nm, emisión = 580 nm, con ranuras de 5 mm cada una en un espectrofotómetro de fluorescencia Perkin-Elmer modelo 650-40. Las concentraciones de fructosa se calculan por comparación con una serie de patrones de fructosa conocidos.

Medición de la Actividad de la SDH

Para estos experimentos se usan ratas Sprague Dawley macho (350-400 g). En algunas de las ratas se induce diabetes mediante una inyección en la vena de la cola de estreptozocina, 85 mg/kg. Veinticuatro horas después, cuatro grupos de ratas diabéticas reciben una sola dosis del compuesto de ensayo de fórmula I de esta invención (0,001 a

PR... RID

100 mg/kg) mediante sonda oral. Los animales se sacrifican 4-6 horas después de la dosificación y se extraen sangre y los nervios ciáticos. Los tejidos y las células se extraen con ácido perclórico al 6%.

El sorbitol se mide en los eritrocitos y los nervios mediante una modificación del procedimiento de R.S. Clements y col. (Science, 166: 1007-8, 1969). Se añaden alícuotas de extractos de tejidos a un sistema de ensayo que tiene concentraciones finales de reactivos de: glicina 0,033 M, pH 9,4, dinucleótido de β-nicotina adenina 800 mM y 4 unidades/ml de sorbitol deshidrogenasa. Después de una incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se determina la fluorescencia de la muestra en un espectrofotómetro de fluorescencia con excitación a 366 nm y emisión a 452 nm. Después de restar los blancos apropiados, se determina la cantidad de sorbitol en cada muestra a partir de una regresión lineal de los patrones de sorbitol procesados de la misma forma que los extractos de tejido.

La fructosa se determina por una modificación del procedimiento descrito por M. Ameyama, Methods in Enzymology, 89: 20-25 (1982). El resazurin se sustituye por ferricianuro. Al sistema de ensayo se añaden alícuotas de extractos de tejidos que tienen concentraciones finales de reactivos de ácido cítrico 1,2 M, pH 4,5, resazurin 13 mM, 3,3 unidades/ml de fructosa deshidrogenasa y 0,068% de Triton X-100. Después

PATENTES ... MORENO
... AN
INC ... 13
... MADRID
Tel...

de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, se determina la fluorescencia de la muestra en un espectrofotómetro de fluorescencia con excitación a 560 nm y emisión a 580 nm. Después de restar los blancos apropiados, se determina la cantidad de fructosa de cada muestra a partir de una regresión lineal de los patrones de fructosa procesados de la misma forma que los extractos de tejido.

La actividad de la SDH se mide por una modificación del procedimiento descrito por U. Gerlach, Methodology of Enzymatic Analyses, editado por H. U. Bergmeyer, 3 112-117 (1983). Al sistema de ensayo se añaden alícuotas de suero u orina, que tienen concentraciones finales de reactivos de tampón fosfato potásico 0,1 M, pH 4,5, NAD 5 mM, sorbitol 20 mM y 0,7 unidades/ml de sorbitol deshidrogenasa. Después de la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se determina el cambio medio de absorbancia de la muestra a 340 nm. La actividad de la SDH se presentó como miliDO_{340} unidades/minuto (DO_{340} = densidad óptica a 340 nm).

Ensayos de Inhibidor de la Glucógeno Fosforilasa

Las tres isoenzimas de la glucógeno fosforilasa (GP) purificadas diferentes, estando la glucógeno fosforilasa en el estado activado "a" (recibiendo el nombre de glucógeno fosforilasa a o la abreviatura GPa), denominadas en este documento glucógeno fosforilasa a hepática humana (HLGPa), glucógeno fosforilasa a muscular humana (HMGPa) y glucógeno

PRO... MEDICO
...AN
...13
C... ...ADRID
Tele...

fosforilasa a cerebral humana (HBGPa), pueden obtenerse por los siguientes procedimientos.

Expresión y fermentación

Los ADNc de HLPG y HMGP se expresan a partir del plásmido pKK233-2 (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) en la cepa XL-1 de *E. coli* (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA). La cepa se inocula en medio LB (que consta de 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura, 5 g de NaCl y 1 ml de NaOH 1 N por litro) más 100 mg/l de ampicilina, 100 mg/l de piridoxina y 600 mg/l de $MnCl_2$, y se deja crecer a 37°C hasta una densidad celular de DO_{550} = 1,0. En este momento, las células se inducen con isopropil-1-tio-β-D-galactósido (IPTG) 1 mM. Tres horas después de la inducción, las células se recogen por centrifugación y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesitan para la purificación.

El ADNc de HBGP puede expresarse por varias metodologías, por ejemplo, por el procedimiento descrito por Crerar y col., (J. Biol. Chem. 270: 13748-13756). El procedimiento descrito por Crerar y col., (J. Biol. Chem. 270: 13748-13756) para la expresión de HBGP es el siguiente: el ADNc de HBGP puede expresarse a partir del plásmido pTACTAC en la cepa 25A6 de *E. coli*. La cepa se inocula en medio LB (que consta de 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura, 5 g de NaCl y 1 ml de NaOH por litro) más 50 mg/l

de ampicilina y se deja crecer durante una noche, después se resuspende en medio LB nuevo más 50 mg/l de ampicilina y se reinocula en un volumen 40X de medio LB/amp que contiene isopropil-1-tio-β-D-galactósido (IPTG) 250 μM, piridoxina 0,5 mM y $MgCl_2$ 3 mM, y se deja crecer a 22°C durante 48-50 horas. Las células después pueden recogerse por centrifugación y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesitan para la purificación.

El ADNc de HLGP se expresa a partir del plásmido pBlueBac III (Invitrogen Corp., San Diego, CA), que se utiliza para la cotransfección de células Sf9 con el ADN Viral Lineal de BaculoGold (Pharmigen, San Diego, CA). El virus recombinante posteriormente se purifica en placa. Para la producción de proteínas, las células Sf9 desarrolladas en medio sin suero se infectan a una multiplicidad de infección (moi) de 0,5 y a una densidad celular de 2 x 10^6 células/ml. Después de un cultivo durante 72 horas a 27°C, las células se centrifugan y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesitan para la purificación. Purificación de la Glucógeno Fosforilasa Expresada en E. coli

Las células *E. coli* de los sedimentos descritos anteriormente se resuspenden en β-glicerofosfato 25 mM (pH 7,0) con DTT 0,2 mM y $MgCl_2$ 1 mM más los siguientes inhibidores de proteasa:

0,7 μg/ml Pepstatina A

Teléf. 5

0,5 µg/ml Leupeptina

0,2 mM fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), y

0,5 mM EDTA

se lisan mediante pretratamiento con 200 µg/ml de lisozima y 3 µg/ml de ADNasa seguido de sonicación en lotes de 250 ml durante 5 x 1,5 minutos en hielo usando un destructor de células ultrasónico Branson modelo 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Los lisados de células de *E.coli* después se aclaran por centrifugación a 35.000 x g durante 1 hora, seguido de filtración a través de filtros de 0,45 micrómetros. La GP presente en la fracción soluble de los lisados (que se estima que es menor del 1% de la proteína total) se purifica controlando la actividad enzimática (como se describe en la sección de Ensayo de Actividad GPa, mostrada más adelante) a partir de una serie de etapas cromatográficas detalladas más adelante.

Cromatografía de Afinidad Inmovilizada en Metal (IMAC)

Esta etapa se basa en el procedimiento de Luong y col (Luong y col., Journal of Chromatography (1992) 584, 77-84). Se introducen 500 ml de la fracción soluble filtrada de los lisados celulares (preparados a partir de aproximadamente 160 - 250 g del sedimento de células original) en una columna de 130 ml de IMAC Chelating-Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) que se ha cargado con

PRENO
RID

$CuCl_2$ 50 mM y β-glicerofosfato 25 mM, NaCl 250 mM e imidazol 1 mM en tampón de equilibrio a pH 7. La columna se lava con tampón de equilibrio hasta que la A_{280} vuelve al valor inicial. La muestra después se eluye de la columna con el mismo tampón que contiene imidazol 100 mM para retirar la GP unida y otras proteínas unidas. Las fracciones que contienen la actividad de la GP se reúnen (aproximadamente 600 ml), y se añade ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), DL-ditiotreitol (DTT), fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), leupeptina y pepstatina A para obtener concentraciones de 0,3 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,5 μg/ml y 0,7 μg/ml respectivamente. La GP reunida se desalifica en una columna de Sephadex G-25 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) equilibrada con Tris-HCl 25 mM (pH 7,3) y DTT 3 mM (tampón A) para retirar el imidazol, y se almacena en hielo hasta la segunda etapa cromatográfica.

Cromatografía de 5'-AMP-Sepharose

La muestra de GP reunida desalificada (aproximadamente 600 ml) se mezcla con 70 ml de 5'-AMP Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) que se ha equilibrado con tampón A (véase anteriormente). La mezcla se agita suavemente durante una hora a 22°C y después se introduce en una columna y se lava con tampón A hasta que la A_{280} vuelve al valor inicial. La GP y otras proteínas se eluyen de la columna con Tris-HCl 25 mM, DTT 0,2 mM y

adenosina 5'-monofosfato (AMP) 10 mM a pH 7,3 (tampón B). Las fracciones que contienen GP se reúnen después de la identificación mediante la determinación de la actividad enzimática (descrita más adelante) y la visualización de la banda proteica de GP con un valor de M_r de aproximadamente 97 kdal por electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE) seguido por tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokio, Japón) y después se reúnen. La GP reunida se dializa en tampón de β-glicerofosfato 25 mM, DTT 0,2 mM, EDTA 0,3 mM y NaCl 200 mM, a pH 7,0 (Tampón C), y se almacena en hielo hasta el uso.

Antes del uso de la enzima GP, la enzima se convierte desde la forma inactiva, como se expresa en la cepa XL-1 Blue de *E. coli* (denominada GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), a la forma activa (denominada GPa) mediante el procedimiento descrito en la Sección (A) Activación de GP mostrado más adelante.

Purificación de la Glucógeno Fosforilasa expresada en células Sf9

Las células Sf9 presentes en los sedimentos descritos anteriormente se resuspenden en β-glicerofosfato 25 mM (pH 7,0) con DTT 0,2 mM, $MgCl_2$ 1 mM más los siguientes inhibidores de proteasa:

0,7 μg/ml Pepstatina A

PRADO

0,5 µg/ml Leupeptina

0,2 mM fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), y

0,5 mM EDTA

se lisan mediante pretratamiento con 3 µg/ml de ADNasa seguido de sonicación en lotes durante 3 x 1 minutos en hielo usando un destructor de células ultrasónico Branson modelo 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Los lisados de células Sf9 después se aclaran por centrifugación a 35.000 x g durante 1 hora seguido de filtración a través de filtros de 0,45 micrómetros. La GP presente en la fracción soluble de los lisados (que se estima del 1,5% de la proteína total) se purifica controlando la actividad enzimática (como se describe en la sección de Ensayo de Actividad GPa mostrada más adelante) a partir de una serie de etapas cromatográficas detalladas más adelante.

Cromatografía de Afinidad Inmovilizada en Metal (IMAC)

La Cromatografía de Afinidad Inmovilizada en Metal se realiza como se describe en la sección anterior. La GP desalificada, y reunida, después se almacena en hielo hasta que se procesa adicionalmente.

Activación de GP

Antes de una cromatografía adicional, la fracción de enzima inactiva como se expresa en células Sf9 (denominada GPb) se convierte en la forma activa (denominada GPa) por el

PATENTES MORENO
ADRID

siguiente procedimiento descrito en la Sección (A) Activación de GP mostrada a continuación.

Cromatografía de Intercambio Aniónico

Después de la activación de la GPb purificada por IMAC a GPa mediante la reacción con la fosforilasa quinasa inmovilizada, las fracciones de GPa reunidas se dializan frente a Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, que contiene DTT 0,5 mM, EDTA 0,2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1,0 mM, 1,0 μg/ml de leupeptina y 1,0 μg/ml de pepstatina A. Después, la muestra se introduce en una columna de Cromatografía de Intercambio Aniónico MonoQ (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey). La columna se lava con tampón de equilibrio hasta que la A_{250} vuelve al valor inicial. La muestra después se eluye de la columna con un gradiente lineal de NaCl 0-0,25 M para retirar la GP no unida y otras proteínas unidas. Las fracciones que contienen GP eluyen en el intervalo de NaCl entre 0,1 y 0,2 M, como se detecta controlando el eluyente con respecto a la absorbancia pico de la proteína a A_{280}. La proteína GP después se identifica mediante visualización de la banda proteica de GP con un valor de M_r de aproximadamente 97 kdal mediante electroforesis en gel de dodecilsulfato sódico-poliacrilamida (SDS-PAGE) seguido de tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokio, Japón) y después se reúne. La GP reunida se dializa en ácido

PATENTES ... INGENIEROS ... MADRID

N,N-bis[2-Hidroxietil]-2-aminoetanosulfónico 25 mM, DTT 1,0 mM, EDTA 0,5 mM y NaCl 5 mM, tampón pH 6,8 y se almacena en hielo hasta el uso.

Determinación de la Actividad de la Enzima GP

A) Activación de GP: Conversión de GPb en GPa

Antes de la determinación de la actividad de la enzima GP, la enzima se convierte desde la forma inactiva como se expresa en la cepa XL-1 Blue de *E. coli* (denominada GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), en la forma activa (denominada GPa) por fosforilación de GP usando la fosforilasa quinasa como se indica a continuación. La fracción de la enzima inactiva como se expresa en células Sf9 (denominada GPb) también se convierte en la forma activa (denominada GPa) por el siguiente procedimiento.

Reacción de GP con Fosforilasa Quinasa Inmovilizada

Se inmoviliza fosforilasa quinasa (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) sobre Affi-Gel 10 (BioRad Corp., Melvile, NY) según las instrucciones del fabricante. En resumen, la enzima fosforilasa quinasa (10 mg) se incuba con perlas de Affi-Gel lavadas (1 ml) en 2,5 ml de HEPES 100 mM y $CaCl_2$ 80 mM a pH 7,4, durante 4 horas a 4°C. Las perlas de Affi-Gel después se lavan una vez con el mismo tampón antes del bloqueo con HEPES 50 mM y éster metílico de glicina 1 M a pH 8,0 durante una hora a temperatura ambiente. Se elimina el tampón de bloqueo y se reemplaza con HEPES 50 mM (pH 7,4),

PATENTES MORENO
MADRID

β-mercaptoetanol 1 mM y NaN_3 al 0,2% para el almacenamiento. Antes del uso para convertir GPb en GPa, las perlas de fosforilasa quinasa inmovilizadas en Affi-Gel se equilibran mediante lavado en el tampón usado para realizar la reacción de la quinasa, que consta de β-glicerofosfato 25 mM, DTT 0,3 mM y EDTA 0,3 mM a pH 7,8 (tampón de ensayo de quinasa).

La GPb inactiva, parcialmente purificada, obtenida de la cromatografía de 5'-AMP-Sepharose anterior (a partir de *E. coli*) o la mezcla de GPa y GPb obtenidas del IMAC anterior (de células Sf9), se diluye 1:10 con el tampón de ensayo quinasa y después se mezcla con la enzima fosforilasa quinasa mencionada anteriormente inmovilizada sobre las perlas de Affi-Gel. Se añade NaATP a una concentración de 5 mM y $MgCl_2$ a 6 mM. La mezcla resultante se mezcla suavemente a 25°C durante 30 a 60 minutos. La muestra se retira de las perlas y se estima el porcentaje de activación de GPb mediante conversión en GPa determinando la actividad de la enzima GP en presencia y ausencia de AMP 3,3 mM. Después se calcula el porcentaje de actividad de la enzima GP total debido a la actividad de la enzima GPa (independiente de AMP) como se indica a continuación:

$$\% \text{ de HLGPa total} = \frac{\text{actividad de HLGP - AMP}}{\text{actividad de HLGP + AMP}}$$

Como alternativa, la conversión de GPb en GPa puede controlarse mediante enfoque isoeléctrico basándose en el

PATENTES MORENO
MADRID

cambio de movilidad electroforética que se detecta después de la conversión de GPb en GPa. Las muestras de GP se analizan mediante enfoque isoeléctrico (IEF) utilizando el sistema PfastGel de Pharmacia (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey), usando geles prefundidos (intervalo de pI 4-6,5) y el procedimiento recomendado por el fabricante. Las bandas de GPa y GPb resueltas después se visualizan sobre los geles mediante tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokio, Japón). La identificación de GPa y GPb se realiza comparando los patrones de GPb y GPa derivados de E. coli que se ensayan en paralelo en los mismos geles que las muestras experimentales.

B) Ensayo de actividad GPa

Las actividades de tratamiento/prevención de enfermedades/afecciones descritas en este documento de los compuestos inhibidores de la glucógeno fosforilasa de esta invención, pueden determinarse indirectamente evaluando el efecto de los compuestos de esta invención sobre la actividad de la forma activada de la glucógeno fosforilasa (GPa) por uno de dos procedimientos; la actividad de la glucógeno fosforilasa a se mide en la dirección de avance controlando la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glucógeno o siguiendo la reacción inversa, midiendo la síntesis de glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato mediante la

MORENO
MADRID

liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones pueden realizarse por triplicado en placas de microvaloración de 96 pocillos y el cambio de absorbancia debido a la formación del producto de reacción se mide a la longitud de onda especificada más adelante en un lector Elisa MCC/340 MKII (Lab Systems, Finlandia), conectado a un Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama).

Para medir la actividad de la enzima GPa en la dirección de avance, se controla la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glucógeno por el procedimiento general acoplado a múltiples enzimas de Pesce y col. [Pesce, M.A., Bodourian, S.H. Harris, R.C. and Nicholson, J.F. (1977) Clinical Chemistry 23, 1711-1717] modificado como se indica a continuación: se diluyen de 1 a 100 μg de GPa, 10 unidades de fosfoglucomutasa y 15 unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) a 1 ml en Tampón A (como se describe más adelante). El Tampón A tiene un pH de 7,2 y contiene HEPES 50 mM, KCl 100 mM, ácido etilenglicoltetraacético (EGTA) 2,5 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM, KH_2PO_4 3,5 mM y ditiotreitol 0,5 mM. 20 μl de esta solución se añaden a 80 μl de Tampón A que contiene 0,47 mg/ml de glucógeno, glucosa 9,4 mM y 0,63 mM de la forma oxidada de dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina (NADP+). Los compuestos a ensayar se añaden como 5 μl de solución en dimetilsulfóxido (DMSO) al 14% antes de la

PATRICIA RUIZ MORENO
INGENIERO AGRONOMO
C/ [illegible] 113
Teléf. [illegible] MADRID

adición de las enzimas. La proporción basal de la actividad enzimática GPa en ausencia de inhibidores se determina añadiendo 5 µl de DMSO al 14%, y se obtiene una proporción de actividad enzimática de GPa totalmente inhibida añadiendo 20 µl de una concentración 50 mM de la sustancia de ensayo de control positivo, cafeína. La reacción se sigue a temperatura ambiente midiendo la conversión de NADP+ oxidado a NADPH reducido a 340 nm.

Para medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se mide la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno más fosfato inorgánico por el procedimiento general descrito por Engers y col., [Engers, H.D., Schechosky, S. y Madsen, N.B. (1970) Can. J. Biochem. 48, 746-754] modificado como se indica a continuación: de 1 a 100 µg de GPa se diluyen a 1 ml en Tampón B (descrito más adelante). El Tampón B tiene un pH de 7,2 y contiene HEPES 50 mM, KCl 100 mM, EGTA 2,5 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM y ditiotreitol 0,5 mM. 20 µl de esta solución se añaden a 80 µl de Tampón B con 1,25 mg/ml de glucógeno, glucosa 9,4 mM y glucosa-1-fosfato 0,63 mM. Los compuestos a ensayar se añaden como 5 µl de solución en DMSO al 14% antes de la adición de la enzima. La proporción basal de actividad enzimática de GPa en ausencia de inhibidores añadidos se determina añadiendo 5 µl de DMSO al 14%, y se obtiene una proporción de actividad enzimática de GPa totalmente inhibida añadiendo 20 µl de

PATENTES ... SORENO
... SAN
NO ... 13
C ... ADRID
Telé...

cafeína 50 mM. Esta mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora y el fosfato inorgánico liberado de la glucosa-1-fosfato se mide por el procedimiento general de Lanzetta y col. [Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S. y Candia, O.A. (1979) Anal. Biochem. 100, 95-97] modificado como se indica a continuación: se añaden 150 μl de molibdato amónico a una concentración de 10 mg/ml y verde de malaquita a una concentración de 0,38 mg/ml en HCl 1 N a 100 μl de la mezcla de enzima. Después de una incubación de 20 minutos a temperatura ambiente, se mide la absorbancia a 620 nm.

Los ensayos anteriores realizados con una serie de concentraciones de compuestos de ensayo permiten la determinación de un valor de CI_{50} (concentración de compuesto de ensayo necesaria para una inhibición del 50%) para la inhibición *in vitro* de la actividad de la enzima GPa por ese compuesto de ensayo.

La administración de los compuestos de esta invención puede realizarse por cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención, preferentemente en el tejido deseado (por ejemplo, el tejido hepático y/o cardíaco). Estos procedimientos incluyen las vías oral, parenteral, intraduodenal, etc. Generalmente, los compuestos de la presente invención se administran en una sola dosis (por ejemplo, una vez al día) o en dosis múltiples, o mediante una infusión constante.

PETER H. DE MORENO
MADRID

Los compuestos de esta invención son útiles, por ejemplo, en la reducción o minimización de las lesiones producidas directamente en cualquier tejido que pueda ser susceptible a lesiones de isquemia/reperfusión o a lesiones resultantes de hipoxia (por ejemplo, corazón, cerebro, pulmón, riñón, hígado, intestino, músculo esquelético o retina) como resultado de un acontecimiento isquémico o hipóxico (por ejemplo, infarto de miocardio). Por lo tanto, el compuesto activo se emplea de forma útil profilácticamente para prevenir, es decir, (prospectiva o profilácticamente) para detener o parar las lesiones de los tejidos (por ejemplo, el tejido de miocardio) en pacientes que tienen riesgo de isquemia o hipoxia (por ejemplo, isquemia de miocardio).

En general, los compuestos de esta invención se administran por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). También puede indicarse la administración tópica, por ejemplo, cuando el paciente sufre trastornos gastrointestinales o siempre que la medicación se aplique de la mejor forma a la superficie de un tejido u órgano según se determina por el médico correspondiente.

Por supuesto, la cantidad y los intervalos de administración de los compuestos serán dependientes del sujeto a tratar, de la gravedad de la aflicción, de la forma

PATENTE DE INVENCIÓN
ESPAÑA
MADRID

de administración y del criterio del médico correspondiente. Así pues, a causa de la variabilidad entre los pacientes, las dosis indicadas más adelante son una pauta y el médico puede concentrar dosis del fármaco para conseguir el tratamiento que considere apropiado para el paciente. Considerando el grado de tratamiento deseado, el médico tiene que equilibrar una diversidad de factores tales como la edad del paciente, la presencia de una enfermedad pre-existente, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares).

Así pues, por ejemplo, en un modo de administración, los compuestos de esta invención pueden administrarse justo antes de una cirugía (por ejemplo, dentro de las veinticuatro horas previas a la cirugía, por ejemplo, una cirugía cardíaca), durante y/o después de una cirugía (por ejemplo, dentro de las veinticuatro horas siguientes a la cirugía), cuando hay riesgo de isquemia (por ejemplo, isquemia de miocardio). En otro modo de administración, los compuestos de esta invención se administran con una dosis de carga inicial (por ejemplo, una inyección en embolada o infusión) antes de la cirugía, seguida de una infusión constante antes, durante y después de la cirugía. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse de una forma crónica todos los días.

Se usa una cantidad de un compuesto de esta invención que sea eficaz para la protección isquémica o hipóxica. Una

PATENTES ... ABOGADOS
Telé...

dosis preferida de un compuesto de esta invención es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Una dosis especialmente preferida de un compuesto de esta invención es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Así pues, los compuestos de esta invención pueden administrarse individualmente o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral, parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa o intramuscular), rectal o transdérmica.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico, junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca, y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes tales como el estearato de

PA... MADRID

magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para los fines de administración parenteral, pueden emplearse soluciones, por ejemplo, en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse convenientemente, si es necesario, y el diluyente líquido primero puede hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, todos los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

MADRID

Para los fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (normalmente en una concentración de aproximadamente un 0,1% a un 5%), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o serán evidentes a la luz de esta descripción para los especialistas en esta técnica. Como ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener, por ejemplo, de un 0,0001% a un 95% del compuesto o los compuestos de esta invención. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de compuestos de acuerdo con la invención eficaz como para tratar la enfermedad/afección del sujeto que se esté tratando.

Ventajosamente, la presente invención también presenta estuches para uso por un consumidor que tenga o en riesgo de tener una enfermedad o afección producida, por ejemplo, por isquemia o hipoxia, que pueda mejorarse con un agonista de A_3. Tales estuches incluyen una forma de dosificación adecuada, tal como una solución parenteral inyectable

PATENTES
MADRID

adaptada particularmente para la inyección intravenosa o intramuscular, e instrucciones que describen el procedimiento para usar tal forma de dosificación para reducir el riesgo de la lesión del tejido del consumidor. Las instrucciones deben dirigirse al consumidor o al personal médico que administre la solución parenteral de acuerdo con los modos de administración conocidos por los especialistas en la técnica. Tales estuches ventajosamente deben envasarse y venderse en unidades de estuches parenterales individuales o múltiples.

Los dos compuestos diferentes de la combinación de esta invención pueden coadministrarse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, o como una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un inhibidor de la aldosa reductasa como se ha descrito anteriormente, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa como se ha descrito anteriormente, un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa o un agente cardiovascular.

Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a una combinación de las composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche. El estuche incluye dos composiciones farmacéuticas separadas:

MADRID

un compuesto de la Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o profármaco, y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El estuche comprende medios para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, un frasco dividido o un paquete de papel de plata dividido. Típicamente, el estuche incluye las instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico correspondiente desea concentrar los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal estuche es el denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blister generalmente constan de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y se sella la lámina de material

PATENTO
MADRID

relativamente rígido con la hoja de plástico por el lado de la hoja opuesto a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del blister presionando manualmente sobre la cavidad, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el estuche, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o las cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen en el que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación: "Primera semana, Lunes, Martes,... etc... Segunda semana, Lunes, Martes..."etc. Serán evidentes otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria del compuesto de Fórmula I puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio

Tele

debe reflejar esto.

En otra realización específica de esta invención, se proporciona un distribuidor diseñado para suministrar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el distribuidor dispone de un recordatorio, de forma que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip que funciona a pilas, acoplada a una pantalla de cristal líquido, o a una señal auditiva recordatoria que, por ejemplo, muestra los datos de la toma de la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Los compuestos de esta invención generalmente se administrarán en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación sólo son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que se muestran a continuación, "ingrediente activo" significa un compuesto o compuestos de esta invención.

Formulación 1: Cápsulas de Gelatina

Las cápsulas de gelatina dura se preparan usando lo siguiente:

PATENTES MORENO

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón, NF	0-650
Polvo de almidón fluido	0-50
Fluido de silicona 350 centistokes	0-15

Una formulación de comprimido se prepara usando los siguientes ingredientes:

Formulación 2: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Celulosa, microcristalina	200-650
Dióxido de silicio, pirolizado	10-650
Ácido esteárico	5-15

Los componentes se mezclan y se prensan para formar comprimidos.

Como alternativa, se fabrican comprimidos que contienen, cada uno, 0,25-100 mg de ingredientes activos, como se indica a continuación:

Formulación 3: Comprimidos

PATENTES ESPAÑOLAS
MADRID

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (en forma de una solución al 10% en agua)	4
Carboxihipromelosa sódica	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes y la mezcla después se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 14. Los gránulos así producidos se secan a 50°C-60°C y se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 18. Después, el carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla U.S. No. 60, se añaden a los gránulos que, después de la mezcla, se prensan en una máquina de comprimidos para producir comprimidos.

Las suspensiones que contienen, cada una, 0,25-100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml, se fabrican como se

PATENTES ALVAREZ MORENO
ADRID

indica a continuación:

Formulación 4: Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	0,25-100 mg
Carboxihipromelosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aromatizante	c.v.
Colorante	c.v.
Agua purificada, hasta	5 ml

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se mezcla con la carboxihipromelosa sódica y el jarabe para formar una pasta uniforme. La solución de ácido benzoico, aromatizante y colorante se diluye con algo de agua y se añade, con agitación. Después se añade suficiente agua como para producir el volumen necesario.

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

Formulación 5: Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una parte del propulsor 22, se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de rellenado. Después se introduce la cantidad necesaria en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Después se ajustan las unidades de válvula en el recipiente.

Los supositorios se preparan como se indica a continuación:

Formulación 6: Supositorios

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Ingrediente activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de

PATENTES
Telef.

malla U.S. No. 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados, previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. Después, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Una formulación intravenosa se prepara como se indica a continuación:

Formulación 7: Solución Intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg-10.000 mg
Solución isotónica salina	1.000 ml

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente.

El ingrediente activo anterior también puede ser una combinación de agentes.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, Califormia), un espectrómetro Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) o un espectrómetro Varian Unity 400, a aproximadamente 23°C, a 300 ó 400 MHz para los protones. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano. Las formas de los picos se

MADRID

denominan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete, q, cuadruplete; m, multiplete, s a = singlete ancho. Las resonancias designadas intercambiables no aparecieron en un experimento de RMN distinto en el que la muestra se agitó con varias gotas de D_2O en el mismo disolvente. Los espectros de masas de ionización química a presión atmosférica (APCIEM) se obtuvieron en un Espectrómetro Fisons Platform II. Los espectros de masas de ionización química (CIEM) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (ionización de amoniaco, PBMS). Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, la relación de intensidad esperada es la observada (aproximadamente 3:1 para los iones que contienen $^{35}Cl/^{37}Cl$ y 1:1 para los iones que contienen $^{79}Br/^{81}Br$) y M se basa en ^{35}Cl y ^{79}Br. En algunos casos, sólo se proporcionan picos representativos de ^{1}H RMN y APCIEM.

La cromatografía en columna se realizó con Gel de Sílice Baker (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) o Gel de Sílice 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40™ o Flash 12™ (Biotage, Charlottesville, VA) con presión de nitrógeno. La cromatografía radial se realizó usando un Chromatron (Harrison Research, Palo Alto, CA.) A menos que se especifique otra cosa, los reactivos se usaron según se

PATENTES MORENO

obtuvieron de las fuentes comerciales. La dimetilformamida, el 2-propanol, el tetrahidrofurano y el diclorometano usados como disolventes de reacción fueron de la calidad anhidra suministrada por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Los microanálisis se realizaron por Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Los términos "concentrado" y "coevaporado" se refieren a la eliminación del disolvente a la presión de un aspirador de agua en un evaporador rotatorio con una temperatura del baño menor de 50°C. Las abreviaturas "min" y "h" significan "minutos" y "horas" respectivamente, y ta se refiere a la temperatura ambiente.

Las referencias a la sal clorhidrato en los Ejemplos mostrados a continuación incluyen las mono o disales, según sea apropiado en el Ejemplo particular.

Ejemplo 1

Escisión de BOC

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxi-2-metilcarbamoiltetrahidrofuran-3-il)-carbámico (1,0 mmoles) en THF anhidro (10 ml). Después de añadir H_2O (10 ml) y después ácido metanosulfónico (1,5 ml, 15 mmoles),

PATENTE

la reacción se agitó durante 6 h a 70°C y después 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación rotatoria y la solución acuosa restante se neutralizó a pH 7 con solución acuosa de NaOH 1 N. Después, el compuesto del título se retiró por precipitación y se recuperó por filtración.

P.f. 152,0 - 155,0°C; $[\alpha]_{22}$ = -30,5° (c = 0,56, MeOH)

$C_{23}H_{25}ClN_8O_5$. P.M. 528,96. EM 529,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,07 (s a, 1H); 6,48 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,87 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,29 (s, 2H); 4,62 (s a, 2H); 4,38-4,32 (mult., 1H); 4,08 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,58-3,51 (mult., 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,19 (s, 3H); 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 2

Escisión de Acetonida

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

A una solución de metilamida del ácido 3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico (59 mg, 0,09 mmoles) en

PE... MADRID

cloroformo (7 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml). Esta reacción se agitó en condiciones anhidras a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este período de tiempo, se añadió agua (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio y el sólido resultante después se trituró con Et_2O, produciendo el compuesto del título en forma de un polvo beige (60 mg). P.f. 212,0 - 218,0°C. $C_{24}H_{30}ClN_7O_9$. P.M. 596,00. EM 596,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52-8,36 (mult., 5H); 8,35-8,24 (mult., 1H); 8,13 (s, 1H); 7,25-7,16 (mult., 1H); 7,10-6,90 (mult., 2H); 6,88-6,78 (mult., 1H); 6,21-6,16 (mult., 1H); 5,2-4,4 (mult., 2H); 5,02-4,88 (mult., 2H); 4,71-4,59 (mult., 2H); 4,53 (d, 1H; J = 5,0 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 4,26-4,20 (mult., 1H); 4,20-4,11 (mult., 1H); 4,10-3,99 (mult., 1H); 3,95-3,88 (mult., 1H); 3,84-3,76 (mult., 1H); 3,62-3,55 (mult., 1H); 3,34-3,25 (mult., 1H); 2,61 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Ejemplo 3

Reducción de Azida

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

Se disolvió metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-Azido-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il-4-hidroxi-

R&D

tetrahidrofuran-2-carboxílico (456 mg, 0,83 mmoles) en THF anhidro (50 ml) y la reacción se enfrió a 0°C. Después de añadir trifenilfosfina (304 mg, 1,2 mmoles), la reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Al final de este período de tiempo, se añadieron hidróxido amónico concentrado (0,4 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se pre-adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, metanol al 5% y después al 18% /CH_2Cl_2), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

P.f. 114,2 - 115,2°C

$[\alpha]_{22}$ = -34,34° (c = 0,265, MeOH)

$C_{25}H_{26}ClN_7O_4$. P.M. 523,98. EM 524,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,48-7,46 (mult., 2H); 7,38-7,33 (mult., 2H); 7,33-7,25 (mult., 1H); 7,25-7,20 (mult., 1H); 7,10-7,05 (mult., 2H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,95-5,85 (mult., 1H); 5,17 (s, 2H); 4,85-4,75 (mult., 2H); 4,38-4,34 (mult., 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,9 - 1,7 (mult., 2H).

Los siguientes compuestos, Ejemplos 4-93, se prepararon mediante procedimientos análogos al del Ejemplo 3 anterior.

Ejemplo 4

182

...ENO
...MADRID

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 99,0-108,0°C

$[\alpha]_{22}$ = -29,64° (c = 0,280, MeOH)

$C_{24}H_{31}ClN_8O_5$. P.M. 547,02. EM 547,2 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,28 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz); 7,05 (s a, 1H); 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,05-5,80 (mult., 1H); 4,63 (s a, 2H); 4,40-4,30 (mult., 1H); 4,12 (t, 3H, J = 5,5 Hz); 3,55-3,50 (mult., 5H); 2,70-2,60 (mult., 5H); 2,55-2,45 (mult., 4H); 2,25-1,95 (mult., 2H).

Ejemplo 5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclobutilmetoxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 107,0 - 117,0°C

$[\alpha]_{21,5}$ = -31,28° (c = 0,390, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 501,98. EM 501,9 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,45-8,40 (mult., 1H); 8,25 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05-7,00 (mult., 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90-5,80 (mult., 1H); 4,65 - 4,60 (mult., 2H); 4,35-4,30 (mult., 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz);

PA... RD
Tele...

3,95 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 3,53 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,75-2,65 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,05-1,95 (mult., 2H); 1,90-1,80 (mul., 4H); 1,80-1,70 (mult., 2H).

Ejemplo 6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 102,0 - 108,0°C

$[\alpha]_{21,5}$ = -28,89° (c = 0,450, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 554,01. EM 553,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H); 8,46 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,10-7,05 (mult., 1H); 7,05-7,00 (mult., 3H); 6,84 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,95-5,85 (mult., 1H); 5,13 (s, 2H); 4,75-4,65 (mult., 2H); 4,37-4,30 (mult., 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,71 (s, 3H); 3,54 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,80-1,75 (mult., 2H).

Ejemplo 7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 112,0 - 115,0°C

$[\alpha]_{21,5}$ = -30,48° (c = 0,420, MeOH)

$C_{27}H_{30}ClN_7O_6$. P.M. 584,04, EM 583,8 $(M+H)^+$.

PACHECO MORENO
Telef. 51 MADRID

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,50 (cuart., 1H, J = 3,7 Hz); 8,37 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,10-7,05 (mult., 1H); 7,05-7,00 (mult., 2H); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,95-5,90 (mult., 1H); 5,10 (s, 2H); 4,75-4,65 (mult., 2H); 4,40-4,35 (mult., 1H); 4,12 (d, 1H, j = 5,4 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,67 (d, 3H, J = 3,7 Hz); 1,85-1,75 (mult., 2H).

Ejemplo 8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 85,0-90,0°C

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43. EM 557,8 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,40 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,50-7,35 (mult., 3H); 7,24 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 7,17-7,12 (s a, 1H); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,95-5,85 (mult., 1H); 5,21 (s, 2H); 4,75-4,65 (mult., 2H); 4,40-4,35 (mult., 1H); 4,12 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,85-1,75 (mult., 2H).

Ejemplo 9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-

PATENTES EN MOVIMIENTO
Telef. ... MADRID

(4-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 88,0 - 92,0°C

$[\alpha]_{24}$ = -19,63° (c = 0,275, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43, EM 558,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H); 8,49 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,39 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,53 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 3,6 Hz); 7,09 (s a, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 5,95-5,87 (mult., 1H); 5,19 (s, 2H); 4,75-4,68 (mult., 2H); 4,41-4,36 (mult., 1H); 4,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 3,58 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 2,68 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,91 a 1,77 (mult., 2H).

Ejemplo 10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 88,0 - 92,0°C

$[\alpha]_{24}$ = -16,67° (c = 0,36, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43, EM 558,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H); 8,49 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,36 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70-7,65 (mult., 1H); 7,55-7,50 (mult., 1H); 7,42-7,36 (mult., 2H); 7,27 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,6 Hz); 7,17-7,09 (mult., 2H); 6,03 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 5,95-5,88 (mult., 1H); 5,24 (s, 2H); 4,79-

PATENTES MORENO
MADRID

4,67 (mult., 2H); 4,40-4,36 (mult., 1H); 4,15 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 3,58 (t, 1H, J = 6,3 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,87-1,77 (mult., 2H).

Ejemplo 11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 114,0 - 118,0°C

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 517,98. EM 518,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,31 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,89 (s a, 1H); 4,64 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,00-3,87 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,67-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,50 (mult., 2H): 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 2,60 (s a, 1H); 2,04-1,96 (mult., 1H); 1,78 (s a, 2H); 1,74-1,62 (mult., 1H).

Ejemplo 12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4-metil-benciloxi)-bencilamino}-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 82,0 - 86,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s a, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,36 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,45 (d, 1H, J =

PATENTE NO

7,3 Hz); 7,27-7,15 (mult., 4H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (s a, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (s a, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,68 (s a, 2H); 4,38 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,34 (s, 3H); 1,82 (s a, 2H).

Ejemplo 13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 76,0 - 80,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,21-7,15 (mult., 3H); 7,22- 7,17 (mult., 2H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,88 (s a, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,70 (s a, 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,28 (s, 3H); 1,79 (s a, 2H).

Ejemplo 14

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 92,0 - 97,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H,

PATENTES Y MARCAS
Tele... RID

J = 4,6 Hz); 8,32 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,25-7,21 (mult., 3H); 7,21-7,16 (mult., 1H); 7,11-7,00 (mult., 3H); 5,99 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,87 (s a, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,67 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,54 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,25 (s, 3H); 1,84.

Ejemplo 15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-metoxibenciloxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 102,0 - 123,0°C

$[\alpha]_{21}$ = -49,39° (c = 0,225, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 554,01. EM 554,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,34 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,30 (td, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,08-7,01 (mult., 3H); 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,91 (s a, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,68 (s a, 2H); 4,37 (t, 1H, J = 4,1 Hz); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,91 (s a, 2H).

Ejemplo 16

Metilamida de ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 93,0 - 97,0°C

PATENTES Y MARCAS
R.D

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. P.M. 513,94. EM 513,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,34 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,06 (s a, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (s a, 1H); 5,03 (s, 2H); 4,64 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 3,56 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,77 (s a, 2H).

Ejemplo 17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 554,01. EM 553,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,44 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,32 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11-7,04 (mult., 2H); 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 6,95 (s a, 1H); 5,06 (s, 2H); 4,62-4,59 (mult., 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,70 (s, 3H); 3,60-3,56 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H; J = 4,4 Hz).

Ejemplo 18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 110,6 - 116,2°C

PATENTES ... MADRID

$[\alpha]_{22}$ = -25,88° (c = 0,255, MeOH)

$C_{24}H_{30}ClN_7O_4$. P.M. 516,00, EM 515,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,2 Hz); 8,29 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,91 (s a, 1H); 4,64 (s a, 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 2,36-2,22 (mult., 1H); 2,22-1,90 (mult., 2H); 1,80-1,70 (mult., 2H); 1,62-1,44 (mult., 4H); 1,39-1,28 (mult., 2H).

Ejemplo 19

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{31}H_{37}ClN_8O_6$. P.M. 653,14. EM 653,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz), 8,37 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,26 (t, 1H, J = 8,5 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,09 (s a, 1H); 7,06-7,00 (mult., 3H); 6,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,95 (s a, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,70 (s a, 2H); 4,42-4,36 (mult., 1H); 4,14 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,62-3,57 (mult., 1H); 3,53 (mult., 4H); 2,67-2,61 (mult., 5H); 2,42-2,38 (mult., 4H).

Ejemplo 20

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-

PATENTES ... MORENO
... MADRID
Telé...

(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

P.f. 132,0 - 161,0°C

$[\alpha]_{21}$ = -16,47° (c = 0,170, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 517,98, EM 518,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H); 8,42 (cuart., 1H; J = 4,4 Hz); 8,29 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,04 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,11 (s a, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,61 (s a, 2H); 4,44-4,40 (mult., 1H); 4,15 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 3,99-3,92 (mult., 1H); 3,91-3,85 (mult., 1H); 3,78-3,65 (mult., 2H); 3,64-3,58 (mult., 2H); 3,57-3,50 (mult., 1H); 2,95 (cuart., 1H, J = 7,3 Hz); 2,69-2,58 (mult., 5H); 2,02-1,93 (mult., 1H); 1,70-1,59 (mult., 1H).

Ejemplo 21

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 517,98. EM 518,0 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H); 8,47-8,40 (mult., 1H); 8,29 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,97 (s a, 1H); 4,61 (s a, 2H); 4,40-4,35 (mult., 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,98-3,92 (mult., 1H); 3,91-3,83 (mult., 1H); 3,78-3,68 (mult., 2H); 3,62-3,48

PATRICIA MARÍN MORENO

(mult., 3H); 2,87-2,82 (mult., 1H); 2,65-2,57 (mult., 5H); 2,02-1,93 (mult., 1H); 1,69-1,59 (mult., 1H).

Ejemplo 22

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 187,0 - 192,0°C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. P.M. 513,95. EM 514,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,44 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,27 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,02 (s a, 1H); 6,57 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 6,44 (dd, 1H, J = 3,3 Hz, J = 1,9 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,86 (s a, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,58 (s a, 2H); 4,39-4,32 (mult., 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,85 (s a, 2H).

Ejemplo 23

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{30}H_{38}ClN_7O_9$. P.M. 676,13. EM 676,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz), 8,26 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz), 7,06 (s a, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7

PATENTES MORENO

Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 4,65 (s a, 2H); 4,60 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 2,3 Hz); 4,42-4,39 (mult., 1H); 4,39-4,37 (mult., 1H); 4,37-4,28 (mult., 2H); 4,20-4,13 (mult., 2H); 4,09-3,98 (mult., 2H); 3,62 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,37 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 24

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 85,0-88,0°C

$C_{25}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 542,00. EM 542,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,29 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,05 (s a, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,89 (s a, 1H); 4,88 (s, 2H); 4,60 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,10 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,55 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,23 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,77 (s a, 2H).

Ejemplo 25

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 200,0 - 218,0°C

$C_{24}H_{25}ClN_8O_4$. P.M. 524,97. EM 525,0 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H); 8,52 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,45-8,39 (mult., 1H); 8,35 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 8,20 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,40 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 4,8 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,17 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 5,22 (s, 2H), 4,90-4,84 (mult., 1H); 4,76-4,63 (mult., 2H); 4,60-4,56 (mult., 1H); 4,55-4,51 (mult., 1H), 4,18-4,09 (mult., 2H); 2,61 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Ejemplo 26

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(5-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 78,0 - 81,0°C

$C_{26}H_{31}ClN_8O_5$. P.M. 571,04. EM 571,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,24 (s a, 1H); 7,20 (dd, 1H; J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,43 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,26 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,08 (s, 2H); 4,73 (s a, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,48 (s, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 27

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

P.f. 208,0 - 209,0°C

PETRONIO MORENO
ING
R:D

$[\alpha]_{21}$ = -32,08° (c = 0,265, MeOH)

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. P.M. 531,00. EM 531,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,2 Hz); 8,38 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,82 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 5,90-5,84 (mult., 1H); 5,49 (s, 2H); 4,69 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,59-3,50 (mult., 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 1,74 (s a, 2H).

Ejemplo 28

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 127,0 - 129,0°C

$C_{26}H_{25}ClN_8O_4S$. P.M. 581,06. EM 581,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,51-8,39 (mult., 2H); 8,21 (s, 1H); 8,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,50 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,42 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (s a, 1H); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,91-5,84 (mult., 1H); 5,65 (s, 2H); 4,78 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,59-3,50 (mult., 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,74 (s a, 2H).

Ejemplo 29

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-

PATENTIA

(benzofuran-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 127,0 - 130,0°C

$C_{27}H_{26}ClN_7O_5$. P.M. 564,01. EM 564,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,46 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,33 (s a, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,32-7,24 (mult., 1H); 7,24-7,19 (mult., 3H); 7,08-7,01 (mult., 2H); 5,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 5,87 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 5,33 (s, 2H); 4,63 (mult., 2H); 4,38-4,30 (mult., 1H); 4,08 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,59-3,48 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 30

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 180,0 - 183,0°C

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. P.M. 531,00. EM 531,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,53 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,47 (cuart., 1H; J = 4,8 Hz); 8,39 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,47 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,15-7,08 (mult., 2H); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (s a, 1H); 5,59 (s, 2H); 4,69 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,56 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,79 (s a, 2H).

PATRICIA HOGN MORENO

Ejemplo 31

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 135,0 - 141,0°C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$. P.M. 530,01. EM 530,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,55 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,27-7,19 (mult., 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09-7,00 (mult., 2H); 6,07-5,87 (mult., 1H); 6,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 5,36 (s, 2H); 4,64 (s a, 2H); 4,41 (s a, 1H); 4,14 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,66-3,56 (mult., 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Ejemplo 32

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(quinolin-2-ilmetil)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 130,0 - 134,0°C

$C_{28}H_{27}ClN_8O_4$. P.M. 575,03. EM 575,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,50-8,36 (mult., 3H); 8,21 (s, 1H); 8,02-7,93 (mult., 2H); 7,78-7,67 (mult., 2H); 7,62-7,53 (mult., 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,13 (s a, 1H); 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,88 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,78 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,57-3,48 (mult.,

1H); 2,64 (d, 3H; J = 4,6 Hz); 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 33

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 107,0 - 110,0°C

$C_{22}H_{24}ClN_9O_4S$. P.M. 546,01. EM 546,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H); 8,48 (s a, 1H); 8,39 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,36-7,23 (mult., 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,13 (s a, 1H); 6,02 (s a, 1H); 5,92 (s a, 1H); 5,60 (s, 2H); 4,66 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,12 (s a, 1H); 3,57 (s a, 1H); 2,68 (s a, 6H); 1,78 (s a, 2H).

Ejemplo 34

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.F. 115,0 - 119,0°C

$C_{29}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 574,04. EM 574,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,53-8,45 (mult., 1H); 8,34 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,16 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,99-7,86 (mult., 2H); 7,72 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 7,63-7,45 (mult., 3H); 7,35-7,23 (mult., 2H); 7,09 (s a, 1H); 6,01 (s ,a 1H); 5,90 (s a, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,64 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H; J = 5,0 Hz); 3,56 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 1,77 (s a, 2H).

PATENTES MARCAS

Ejemplo 35

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{24}H_{27}ClN_8O_5$. P.M. 542,99 EM 543,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s a, 1H); 8,44 (s a, 1H); 8,31 (s a, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,25 (d, 1H; J = 8,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,08 (s a, 1H); 5,98 (s a, 1H); 5,83 (s a, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,58 (s a, 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 3,57 (s a, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 3,8 Hz); 2,39 (s, 3H); 2,22 (s, 3H), 1,15 (s a, 2H).

Ejemplo 36

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{25}H_{31}ClN_8O_5$. P.M. 567,00. EM 567 $(M+H)^+$,.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,29 (s a, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 4,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,51 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,6 (m, 6H).

Ejemplo 37

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-fenilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

PATENTES MARK MORENO
INO
C
Telef.
RID

$C_{26}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 567,00. EM 567 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,6 (s a, 1H); 8,5 (d a, 1H, J = 5,5 Hz); 8,4 (s a, 1H); 7,6 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,33 (t, 2H, J = 8,2 Hz); 7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,12 (s a, 1H); 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,0 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,9 (s a, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,78 (s a, 2H); 4,39 (s a, 1H); 4,1 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,59 (m, 1H); 2,62 (d, 3H, J = 4,0 Hz); 1,94 (s a, 2H).

Ejemplo 38

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{22}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 518,96. EM 519 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,26 (s a, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6,03 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,9 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,6 Hz); 4,26 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,02 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 39

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(bencilcarbamoil-metoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{29}ClN_8O_5$ P.M. 581,04. EM 581 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,3 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H,

PATENTES M. MORENO
C/ ... 113
Telét. 91 ... MADRID

J = 8,8 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,4 (s, 2H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 40

Ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

$C_{20}H_{22}ClN_7O_6$ P.M. 491,90, EM 492 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ P.M. 574,04. EM 574 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,29 (s a, 1H); 7,29 (s a, 1H); 7,19 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,59 (t, 1H; J = 5,3 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,79 (t, 1H; J = 5,6 Hz); 3,6 (m, 4H); 2,80 (m, 3H); 2,4 (m, 4H); 222 (s, 3H).

Ejemplo 42

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-propilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{23}H_{29}ClN_8O_5$ P.M. 532,99. EM 533 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,27 (d,

PAT. MORENO
RiD

1H, J = 2,5 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,95 (D, 1H, J= 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (m 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,2 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,5 (m, 1H); 0,83 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 43

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{24}H_{29}ClN_8O_6$ P.M. 561,00. EM 561 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,28 (s a, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,94 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,94 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,63 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,35 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,92 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,65 (m, 4H); 3,58 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 44

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{24}H_{29}ClN_8O_5$ P.M. 545,00. EM 545 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,24 (s a, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H; J = 3,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,92 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,51 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 3,41 (t, 3H, J =

PATENTES MORENO
ORID

6,7 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 45

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-dipropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{36}H_{35}ClN_8O_5$ P.M. 575.07. EM 575 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,27 (s a, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H), 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 46

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi -tetrahidro-furan-2- carboxílico.

$C_{23}H_{29}ClN_8O_6$ P.M. 548,99. EM 549 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,8 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 47

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-metilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-

RID

tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{21}H_{25}ClN_8O_5$ P.M. 504,93. EM 505 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,24 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,58 (s, 2H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 6H).

Ejemplo 48

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclohexilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{33}ClN_8O_5$ P.M. 573,05. EM 573 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, D6 DMSO) d 8,6 (s, 1H); 8,43 (m, 1H); 8,4 (s a, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,8 (d a, 1H, J = 9 Hz); 7,2 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,1 (s a, 1H); 6,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,0 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,95 (s a, 1H); 4,7 (s a, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,4 (m, 1H); 4,1 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,6 (m, 2H); 2,62 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 1,65 (m, 4H); 1,5 (m, 1H); 1,2 (m, 5H).

Ejemplo 49

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico.

$C_{27}H_{34}ClN_9O_7$ P.M. 632,07. EM 632 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s

PATENTES ... MADRID

a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,1 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,6 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 50

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(2-acetidin-1-il-2-oxo-etoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 530,97. EM 531 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,63 (s, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,37 (m, 3H); 4,02 (m, 2H); 3,82 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,3 (m, 2H).

Ejemplo 51

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_6$ P.M. 604,07. EM 604 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,84 (s a, 2H); 4,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,6 (s, 2H); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,9 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 3,55 (m, 4H); 3,4 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,8 (s, 3H);

2,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,4 (m, 4H).

Ejemplo 52

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 636,12. EM 636 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (m, 3H); 6,9 (m, 4H); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,72 (m, 5H); 3,11 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 53

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{40}ClN_9O_5$ P.M. 642,16. Em 642 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H), 4,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,83 (m, 1H); 3,6 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 2,6 (m, 4H); 2,32 (m, 1H); 1,8-1,2 (m, 10H).

Ejemplo 54

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

MADRID

207

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 588,07. EM 588 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 3,9 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,6 (s a, 4H); 2,8 (s, 3H); 2,45 (m, 6H); 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 55

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 530,98. EM 531 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,58 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,75 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,63 (m, 1H); 0,7 (m, 2H); 0,5 (m, 2H).

Ejemplo 56

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-carbamoilmetoxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{20}H_{23}ClN_8O_5$ P.M. 490,91 EM 491 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,36 (d, 1H, 2,65 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,09 (d, 1H, J = 4,28 Hz); 4,88 (s, 2H); 4,62

PATENTES Y MODELOS
MADRID

(m, 3H); 4,33 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,77 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 57

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 600,08. EM 600 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,06 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,83 (s a, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 4,35 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,86 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,53 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,60 (m, 4H); 1,63 (m, 1H); 0,47 (m, 2H); 0,42 (m, 2H).

Ejemplo 58

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 602,1. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,29 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,11 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,9 (m, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,53 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,28 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,74 (s a, 4H); 3,04 (m, 1H); 2,84 (m, 4H); 2,75 (s, 3H); 1,66 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 59

PATENTES
MADRID

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(4-propil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 602,1. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 2H); 7,28 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,1 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,9 (m, 1H); 4,82 (s ,2H); 4,54 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,33 (t, 1H, J = 6,19 Hz); 3,66 (s a, 4H); 2,74 (s, 3H); 2,66 (m, 4H); 2,49 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,57 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 60

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{29}H_{38}ClN_9O_5$ P.M. 628,14. EM 628 $(M-H)^-$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,70 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 3,98 (t, 1H; J = 5,6 Hz); 3,6 (m, 4H); 2,78 (s, 3H); 2,55 (m, 4H); 1,9-1,2 (m, 9H).

Ejemplo 61

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{2-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

MORENO
RID

$C_{31}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 650,1. EM 650 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,27 (m, 7H); 6,90 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,32 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,56 (m, 4H); 3,5 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,43 (m, 4H).

Ejemplo 62

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{24}H_{28}ClN_9O_6$ P.M. 574,00. MS 574 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,62 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,33 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 4,13 (s, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,8 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 3,76 (s a, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,30 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 63

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{24}H_{30}ClN_9O_5$ P.M. 560,01. EM 560 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,82 (s, 2H);

PATRICIA ECHO MORENO
R.D

4,59 (dd, 1H, J = 5,0, 4,5 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,54 (m, 4H); 2,80 (m, 7H).

Ejemplo 64

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-3-oxo-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ P.M. 602,1. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,2 (t, 1H, J = 6,2 Hz); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 3,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,83 (m, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 4,2 Hz); 4,32 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 4,22 (s, 1H); 4,13 (s, 1H); 3,8 (m, 3H); 3,46 (m, 4H); 2,81 (s, 3H); 1,12 (q, 3H, J = 7,3).

Ejemplo 65

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{33}ClN_9O_5$ P.M. 670,55. EM 670 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 6,97 (m, 3H); 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 4,56 (t, 1H, J = 4,6 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,73 (m, 5H); 2,98 (m, 4H); 2,77 (s, 3H).

Ejemplo 66

PATENTADO

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(fenetilcarbamoil-metoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{28}N_{31}ClN_8O_5$ P.M. 595,06. EM 595 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2-7,02 (m, 6H); 6,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,76 (s, 2H); 4,57 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,74 (t, 1H, 5,6 Hz); 3,5 (t, 4H, 7 Hz); 2,80 (s, 3H); 2,76 (t, 1H, J = 7 Hz).

Ejemplo 67

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-fenetiloxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 538,01. EM 538 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3-7,05 (m, 7H); 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,45 (s, 2H); 4,65 (s a, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,25 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,2 (dd, 2H, J = 6,5, 6,0 Hz); 3,74 (m, 1H); 3,02 (dd, 2H, J = 6,5, 6,0 Hz); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 68

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 588,1. EM 588 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,28 (s,

PATENTES ... MADRID

1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,81 (m, 2H); 4,60 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,31 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,83 (d, 1H, 12,9 Hz); 3,76 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,81 (s, 3H), 2,72 (m, 2H); 2,51 (s, 1H); 2,27 (t, 1H, J = 12 Hz); 1,27 (s, 1H); 1,09 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 69

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 602,09. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,16 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,90 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,81 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,55 (d, 1H, J = 12,0 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,0 (d, 1H, J = 13 Hz); 3,72 (s, 1H); 3,05 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 2,79 (s, 3H); 2,62 (t, 1H, J = 13 Hz), 2,39 (m, 1H); 2,21 (s, 6H); 1,87 (s, 2H); 1,4-1,25 (m, 4H).

Ejemplo 70

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-{2-[2-(4-Adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-3-amino-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{34}H_{44}ClN_9O_5$ P.M. 694,24. EM 694 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H,

PATENTES MORENO
MADRID

J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,83 (m, 2H); 4,58 (t, 1H; J = 4,8 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (t, 1H, 5,48 Hz); 3,59 (t, 4H, 4,87 Hz); 2,82 (s, 3H); 2,4 (s, 4H); 2,1-1,27 (m, 17H).

Ejemplo 71

Amida del ácido (2R,3R,4S,5S)-1-[(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperidina-4-carboxílico.

$C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ P.M. 602,05. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,90 (s, 3H); 4,61 (t, 1H, J = 4,3 Hz); 4,4 (d, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,05 (d, 1H); 3,76 (t, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,75 (m, 1H); 2,5 (m, 1H); 1,83 (d, 2H); 1,63 (m, 3H).

Ejemplo 72

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{31}H_{42}ClN_9O_5$ P.M. 656,19. ClEM 656,1 (M+H)+.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,71, 2,69 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 8,71 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,74 Hz); 4,90 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,72 (t, 1H, J = 4,56 Hz); 4,42 (d, 1H, J = 6,02 Hz); 4,03 (t, 1H, J = 4,56 Hz); 3,62 (s, 4H); 2,78 (s, 3H); 2,66 (s,

EXP 66880 2/4

5H); 1,81-1,38 (m, 12H).

Ejemplo 73

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-{6-[2-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-3-amino-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{37}ClN_8O_5$ P.M. 625,13. CIEM 625,0 (M+1).

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 2,49 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 8,72, 2,49 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 8,93 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,15); 4,83 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,77 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,61 Hz); 4,01 (s, 1H); 3,74 (t, 1H, 5,61 Hz); 2,81 (s, 3H); 1,81-1,43 (m, 14H).

Ejemplo 74

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(1-fenil-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. = 538,01. EM 538 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,42-7,08 (m, 6H); 7,0 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,74 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,4 (q, 1H, J = 6,8 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,73 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,58 (s a, 3H).

Ejemplo 75

Éster terc-butílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-

PETRA HOCH MORENO
Tele. ... MADRID

purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico.

$C_{20}H_{38}ClN_9O_7$ P.M. 660,13. EM 660 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s a, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,81 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 3,6 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 76

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-cianometoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{20}H_{21}ClN_8O_4$ P.M. 472,89. EM 473 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,28 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,05 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 77

Éster metílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

$C_{21}H_{38}ClN_7O_6$ P.M. 505,92. EM 506 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s

PATRICIA HERR MORENO

a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,8 (m, 4H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 78

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

$C_{22}H_{26}ClN_7O_6$ P.M. 519,95. EM 520 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,21 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 79

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{22}H_{26}ClN_9O_4$ P.M. 515,96. EM 516 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,4 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,84 (m, 4H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H; J = 5,6 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,62 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 80

PATENTES KOCH MORENO

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[1-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,39 (s a, 1H); 8,2 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,5-7,22 (m, 5H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,0 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,79 (s a, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,6 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 81

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-2-cloro-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43 EM 558 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. D6DMSO) δ 8,82 (m, 1H); 8,6 (s a, 1H); 8,2 (s a, 1H); 7,43-7,02 (m, 7H); 5,95 (s a, 2H); 4,62 (s a, 2H); 4,3 (s a, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,1 (d, 3H, J = 5,0 Hz); 2,42 (s a, 2H); 1,75 (s a, 2H).

Ejemplo 82

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-bencilsulfanil-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}ClN_7O_4S$. P.M. 540,05. EM 540 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,4-7,1 (m, 8H); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,8 (s a, 2H); 4,61 (m,

PATENTES MODELOS DISEÑOS

1H); 4,35 (d, 1H; J = 5,8 Hz); 4,08 (s, 2H); 3,82 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 83

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-2-benciloxi-5-bromo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}BrN_7O_4$. P.M. 568,43. EM 568 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,42-7,23 (m, 7H); 6,97 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,79 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 84

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-fluoro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}FN_7O_4$. P.M. 507,53. EM 508 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,42-7,22 (m, 4H); 7,1-6,9 (m, 4H); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,5 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,79 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 85

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-yodo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}IN_7O_4$. P.M. 615,43. EM 490 $(M-1)^+$.

PATENTA NOVARTIS

^{1}H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,42-7,18 (m, 5H); 7,02-6,82 (m, 3H); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,1 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,83 (s a, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 86

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-trifluorometil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}F_3N_7O_4$. P.M. 557,54. EM 558 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,6-7,18 (m, 8H); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,21 (s, 2H); 4,83 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,75 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 87

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-ciano-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}N_8O_4$. P.M. 514,55. EM 515 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,63-7,2 (m, 8H); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,24 (s, 2H); 4,83 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,76 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 88

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-metil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-

2-carboxílico.

$C_{26}H_{29}N_7O_4$. P.M. 503,56. EM 504 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,4-6,9 (m, 8H); 6,03 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 5,04 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 89

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-vinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{29}N_7O_4$. P.M. 515,57. EM 516 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,42-7,2 (m, 7H); 6,98 (d, 1H; J = 8,5 Hz); 6,6 (dd, 1H, J = 8,2, 6,0 Hz); 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,1 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,72 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 90

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-etinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{27}N_7O_4$. P.M. 513,56. EM 514 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,7-7,23 (m, 7H); 7,0 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,18 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,75 (m, 1H); 3,3 (s, 1H); 2,8 (s, 3H).

PATENTES Y MARCAS
MADRID

Ejemplo 91

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{40}ClN_9O_5$. P.M. 642,18. EM 642 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,4 (s, 1H); 8,32 (s a, 1H); 7,35 (s a, 1H); 7,22 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (m, 2H); 4,33 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,2 (d a, 1H, J = 10,5 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,18 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,6 (m, 6H); 1,9 (m, 2H); 1,65-1,3 (m, 8H).

Ejemplo 92

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 588,07. EM 588 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,62 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,5 (d a, 1H, J = 12,0 Hz); 4,36 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,02 (d a, 1H, J = 13 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,2 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,79 (t, 1H, J = 13 Hz); 2,62 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,4-1,15 (m, 2H).

223

Ejemplo 93

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ P.M. 574,04. EM 574 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,92 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d a, 1H, J = 12,0 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,95 (d a, 1H, J = 13 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,1 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 1,4-1,15 (m, 2H).

Preparación A1

Escisión de BOC

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (3 g, 4,5 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró y el residuo se concentró de nuevo en cloroformo tres veces. El producto bruto se disolvió en metanol (80 ml) y diclorometano (100 ml) y se neutralizó con resina Amberlite

PATENTIA KOCH MORENO

IR 400 (OH). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó pasándolo a través de un lecho corto de gel de sílice (metanol al 7,5-10%/diclorometano/NH_4OH al 0,1%), produciendo 2,24 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, preparaciones A2-A3, a partir de la amina protegida apropiada, usando procedimientos análogos al de la preparación A1.

Preparación A2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación A3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B1

Acoplamiento de Amida

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se añadieron EDCI (44 mg, 0,23 mmoles), HOBT (30 mg, 0,22 mmoles) y DMAP (40 mg) a una mezcla de ácido (2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-

PATENTIA PATENTES MORENO

tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético (60 mg, 0,116 mmoles) y piperazin-2-ona (35 mg, 0,35 mmoles) en DMF anhidro (3 ml). Después de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se pre-adsrorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 6-8%/diclorometano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM 600 $(M+H)^+$.

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, preparaciones B2-B38, a partir de la amina apropiada, usando procedimientos análogos al de la preparación B1.

Preparación B2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R))-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-fenilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R))-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B5

PATENTES MORENO

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R))-3-azido-5-{6-[2-(bencilcarbamoil-metoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-propilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-dipropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-

PATENTES KOCH MORENO

[(2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-metilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclohexilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B14

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico.

Preparación B15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(2-azetidin-1-il-2-oxo-etoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B16

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-

PATENTES MOLINO
ING
c
Telef. 5
MADRID

[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B19

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B20

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B21

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-carbamoilmetoxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B22

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B23

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-

PATENTES M.ª CB MORENO

purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B24

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(4-propil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B25

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B26

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{2-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B27

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-3-oxo-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B28

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B29

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(fenetilcarbamoil-metoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-

PATRICIA SAN INGRENO

tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B30

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B31

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B32

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-{2-[2-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-3-azido-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B33

Amida del ácido (2R,3R,4S,5S)-1-[(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperidina-4-carboxílico.

Preparación B34

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido -5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B35

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-{6-[2-(adamantan-2-ilcarbamoilmetoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-3-azido-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

PATENTS

Preparación B36

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-(4-terc-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B37

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-terc-butiloxicarbonilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B38

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-terc-butiloxicarbonil-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación C1

Desprotección de Éster t-Butílico

Ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Se añadió éster terc-butílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético (1 g, 1,9 mmoles) a ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se

PATENTE ... DERECHO ... D

concentró y el residuo se concentró de nuevo en cloroformo tres veces, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma.

E.M. 518 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,5 (m, 2H); 7,38 (s a, 1H); 7,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,95 (d, 1H; J = 8,0 Hz); 6,0 (d, 1H; J = 4,0 Hz); 5,0 (m, 1H); 4,85 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,4 (m, 2H); 2,8 (s, 3H).

Preparación D1

Alquilación de Fenol

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Se añadió hidruro sódico (115 mg, 4,8 mmoles) a una solución de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-hidroxi-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (2,06 g, 4,37 mmoles) en DMF anhidro (30 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (0,58 ml, 5,25 mmoles) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El residuo se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2-6%/diclorometano), produciendo 1,7 g de producto en forma de un sólido incoloro.

EM 546 $(M+H)^+$.

PETRA MARIA MORENO
MADRID

^{1}H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,34 (s a, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,22 (dd, 1H; J = 8,9, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 5,07 (dd, 1H, J = 7,1, 4,9 Hz); 4,85 (s a, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,42 (m, 2H); 4,25 (q, 2H, J = 6,9 Hz); 3,0 (s, 1H); 2,85 (s, 3H); 1,28 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, preparaciones D2-D3, a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la preparación D1.

Preparación D2

Éster metílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Preparación D3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-cianometoxi-bencilamino-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación E1

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hdiroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

A una mezcla de éster metílico del ácido 4-acetoxi-3-azido-5-(6-cloropurin-9-il)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (485 mg, 1,27 mmoles) y metanol anhidro (20 ml) se añadió

PATENTES SOLER MORENO

trietilamina (0,51 ml, 3,8 mmoles) y la reacción se calentó a 50°C en condiciones anhidras. La reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. Se añadió metilamina (3,8 ml, 1,0 M en MeOH) a la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas más. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se pre-adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, MeOH al 2,5%, EtOAc), produciendo el compuesto del título.

$C_{24}H_{29}ClN_{10}O_5$. P.M. 573,02. EM 573,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (s a, 1H); 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,98 (cuart., 1H, J = 5,5 Hz); 4,64 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 4,12 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 3,57-3,51 (mult., 4H); 2,72-2,62 (mult., 5H); 2,51-2,45 (mult., 4H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones E2-E18, se prepararon mediante procedimientos análogos al de la Preparación E1, usando la bencil amina apropiada.

Preparación E2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{25}H_{24}ClN_9O_4$. P.M. 549,98. EM 550,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,49-7,45 (mult., 2H); 7,40 a 7,35 (mult., 2H); 7,30 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,20 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,71 (s a, 2H); 4,52-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,30 (mult., 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclobutilmetoxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 527,97. EM 527,7 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,64 (s a, 2H); 4,48 (s a, 1H); 4,30-4,32 (mult., 1H); 3,97 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 2,71 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,03 (s a, 2H); 1,86 (s a, 4H).

Preparación E4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidrotetrahidrofuran-2-carboxílico.

PATENTES JUAN MORENO
ORID

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 580,01. EM 579,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,43 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,28 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10-7,00 (mult., 4H); 6,86 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,5 Hz); 4,71 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,72 (s, 3H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{27}H_{28}ClN_9O_6$. P.M. 610,03. EM 609,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (s a, 1H); 7,05-7,00 (mult., 2H); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,10 (s, 2H); 4,95 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,69 (s a, 2H); 4,49-4,48 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

Tele

P.f. 89,0 - 95,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. P.M. 584,43. EM 583,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,45 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,45-7,32 (mult., 3H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,10 (s a, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,98-4,90 (mult., 1H); 4,69 (s a, 2H); 4,48-4,44 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación E7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 79,0 - 84,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. P.M. 584,43. EM 584,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,44 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,47-7,41 (mult., 2H); 7,25-7,20 (mult., 1H); 7,15-7,05 (mult., 2H); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,70 (s a, 2H); 4,49 (s a, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación E8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-

MADRID

hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 66,0 - 70,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. P.M. 584,43. EM 584,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,67-7,61 (mult., 1H); 7,52-7,48 (mult., 1H); 7,41-7,34 (mult., 2H); 7,27-7,18 (mult., 1H); 7,11 (d, 2H, J = 9,1 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,70 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

Preparación E9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 543,97. EM 544,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99-5,97 (mult., 1H); 4,97-4,95 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 1H); 4,01-3,88 (mult., 2H); 3,83-3,72 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 4H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,75-1,62 (mult., 1H).

Preparación E10

PATENTES ESPAÑOLAS
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
MADRID

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-[5-cloro-2-(4-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 88,0 - 95,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 564,01. EM 564,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,45 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 7,27-7,16 (mult., 4H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,5 Hz); 4,68 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,34 (s, 3H).

Preparación E11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 58,0 - 62,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 564,01. EM 564,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,20-7,15 (mult., 3H); 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,12 (s, 2H); (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,68 (s a, 2H); 4,50-4,47 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,28

PÉREZ-LLORCA MORENO
ABOGADOS
C/ ... 113
... MADRID
Tel: ...

(s, 3H).

Preparación E12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 80,0 - 84,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 564,01. EM 564,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H); 7,28-7,24 (mult., 3H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,13-7,05 (mult., 3H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,13 (s, 2H), 4,96 (cuart., 1H, J = 5,7 Hz); 4,69 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,28 (s, 3H).

Preparación E13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-metoxibenciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 580,01. EM 580,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,36 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,41 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,7 Hz); (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05-6,99 (mult., 3H); 6,92 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,09 (s, 2H); 4,98-4,90 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H);

PATENTES MORENO

4,48-4,42 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 3,80 (s, 3H); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

Preparación E14

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 86,0 - 90,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. P.M. 539,94. EM 540,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,39 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,03 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,6 Hz); 4,64 (s a, 2H); 4,49-4,47 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 580,01. EM 580,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,37 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,98-4,90

PATENTES GLORIA MORENO

(mult., 1H); 4,63 (s a, 2H); 4,46-4,42 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,70 (s, 3H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E16

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{24}H_{28}ClN_9O_4$. P.M. 542,00. EM 541,8 $(M+H)^-$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,33 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,95-4,90 (mult., 1H); 4,62 (s a, 2H); 4,47-4,43 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 3,85 (d, 2H, J = 6,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,32-2,21 (mult., 1H); 1,78-1,66 (mult., 2H); 1,60-1,42 (mult., 4H); 1,37-1,25 (mult., 2H).

Preparación E17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{31}H_{35}ClN_{10}O_6$. P.M. 679,14. EM 678,7 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (cuart., 1H, J = 5,0 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,40 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,27-7,17 (mult., 2H); 7,05-7,03 (mult., 1H); 7,03-6,98 (mult., 3H); 6,84 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,30-6,25 (mult., 1H); 5,99-5,92 (mult., 1H); 5,12 (s, 2H); 4,95-4,88 (mult., 1H); 4,73-4,65 (mult.,

PATENTES MORENO

2H); 4,45-4,41 (mult., 1H); 4,30-4,26 (mult., 1H); 4,07-4,00 (mult., 2H); 3,55-3,45 (mult., 4H); 2,67-2,60 (mult., 5H); 2,42-2,37 (mult., 4H).

Preparación E18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{30}H_{36}ClN_9O_9$. P.M. 702,13. EM 702,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72-8,65 (mult., 1H); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,06 (s a, 1H); 7,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,38 (s a, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 4,95 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 4,65 (s a, 2H); 4,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 4,51-4,45 (mult., 1H); 4,39-4,35 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 2H); 4,21-4,16 (mult., 1H); 4,08-3,99 (mult., 2H); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,35 (d, 6H, J = 11,4 Hz); 1,25 (s, 6H).

Preparación F1

Éster terc-butílico del ácido (5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-2-metilcarbamoiltetrahidrofuran-3-il)-carbámico.

A una mezcla de éster terc-butílico del ácido [5-(6-cloropurin-9-il)-4-hidroxi-2-metilcarbamoil-tetrahidrofuran-3-il]-carbámico (500 mg, 1,2 mmoles) y (3-metilisoxazol-5-

PATENTES MORENO

ilmetoxi)bencilamina (1,4 mmoles) en etanol anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmoles) y la reacción se calentó a 65°C. La reacción se agitó a reflujo durante 15 horas en condiciones anhidras. Después se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria y el producto se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título.

P.f. 135,0 - 137,0°C

$C_{28}H_{33}ClN_8O_5$. P.M. 629,08. EM 629,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s a, 1H); 8,41-8,33 (mult., 2H); 8,19 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s a, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,47 (s, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 5,91 (s a, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,63 (s a, 2H); 4,55-4,43 (mult., 1H); 4,28-4,17 (mult., 2H); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,20 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

Preparación G1

Éster terc-butílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmoles) a una solución de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (302 mg, 0,9 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 2-

PATENTES MORENO
AN
RID

aminometil-4-cloro-fenoxi acético (290 mg, 1,07 mmoles) en etanol a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70°C durante 2,5 horas, se enfrió y el sólido resultante se lavó con etanol frío y se secó, produciendo 420 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Como alternativa, el producto podría purificarse por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2-5%/diclorometano). EM 574 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,95 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 5,03 (dd, 1H, J = 7,1, 4,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,83 (s, 2H); 4,39 (m, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,4 (s, 9H).

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, Preparaciones G2-G30, a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la preparación G1.

Preparación G2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 94,0 - 98,0°C; $C_{23}H_{23}ClN_{10}O_5$. P.M. 554,96. EM 555,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,97 (d, 1H, J

MORENO
MADRID

= 6,4 Hz); 5,29 (s, 2H); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,6 Hz); 4,63 (s a, 2H); 4,48-4,42 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,19 (s, 3H).

Preparación G3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 543,97. EM 544,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99-5,97 (mult., 1H); 4,97-4,95 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 1H); 4,01-3,88 (mult., 2H); 3,83-3,72 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 4H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,75-1,62 (mult., 1H).

Preparación G4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 543,97. EM 544,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7

PATENTES VON HERENO
MADRID

Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99-5,97 (mult., 1H); 4,97-4,95 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 1H); 4,01-3,88 (mult., 2H); 3,83-3,72 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 4H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,75-1,62 (mult., 1H).

Preparación G5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 182,0 - 185,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. P.M. 539,94. EM 540,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,68 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,60 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,45 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 1,9 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 6,0 Hz); 4,60 (s a, 2H); 4,51-4,45 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 85,0 - 87,0°C

PATENTES ... NOTENO

$C_{25}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 568,00. EM 568,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,33 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,02 (s a, 1H); 6,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 6,06 (s, 1H); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,93 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,86 (s, 2H); 4,59 (s a, 2H); 4,47-4,42 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,21 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

Preparación G7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(5-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{26}H_{29}ClN_{10}O_5$. P.M. 597,04. EM 597,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,34 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,22-7,16 (mult., 1H); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 6,29 (s a, 1H); 6,22 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,92 (s a, 1H); 4,56 (s a, 2H); 4,48-4,41 (mult., 1H); 4,36-4,22 (mult., 1H); 3,28 (s a, 2H); 2,63 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 2,14-2,04 (mult., 6H).

Preparación G8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 88,0 - 92,0°C

PATENTES SUAREZ MORENO
MADRID

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. P.M. 556,99. EM 557,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,52-8,40 (mult., 2H); 8,24 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 7,77 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,08 (s a, 1H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,51 (s, 2H); 5,00-4,91 (mult., 1H); 4,72 (s a, 2H); 4,49 (s a, 1H); 4,32 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación G9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 95,0 - 100,0°C.

$C_{26}H_{23}ClN_{10}O_4S$. P.M. 607,05. EM 607,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,49 (s a, 2H); 8,24 (s, 1H); 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,52 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,44 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,10 (s a, 1H); 6,32 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,67 (s, 2H); 5,00-4,96 (mult., 1H); 4,80 (s a, 2H); 4,49 (s a, 1H); 4,32 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación G10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzofuran-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-

MORENO

hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 89,0 -100,0°C

$C_{27}H_{24}ClN_9O_5$. P.M. 590,00. EM 590,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,31 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26-7,20 (mult., 3H); 7,07 (mult., 2H); 6,31 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,35 (s, 2H); 4,95 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,66 (s a, 2H); 4,48 (s a, 1H).

Preparación G11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 96,0 - 99,0°C

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. P.M. 556,99. EM 557,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,51 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,24 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,12-7,07 (mult. 2H); 6,29 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,57 (s, 2H); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,67 (s a, 2H); 4,49-4,41 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-

PATENTE

hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 91,0 - 112,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_4S$. P.M. 556,01. EM 556,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,52 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,25-7,18 (mult., 2H); 7,13 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,03 (s a, 1H); 7,01-6,98 (mult., 1H); 6,30 (s a, 1H); 5,97 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,34 (s, 2H); 4,97-4,90 (mult., 1H); 4,62 (s a, 2H); 4,48-4,41 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(quinolin-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 117,0 - 120,0°C

$C_{28}H_{25}ClN_{10}O_4$. P.M. 601,03. EM 601,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s a, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,24 (s, 1H); 8,03-7,92 (mult., 2H); 7,80-7,67 (mult., 2H); 7,58 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,1 Hz); 7,12 (s a, 1H); 7,07 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,95 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,78 (s a, 2H); 4,51-4,44 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G14

PATENTES VIDAL MORENO
MADRID

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 105,0 - 107,0°C

$C_{22}H_{22}ClN_{11}O_4S$. P.M. 572,01. EM 572,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,27 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (s a, 1H); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 5,57 (s, 2H); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,63 (s a, 2H); 4,49-4,42 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 2,70-2,60 (mult., 6H).

Preparación G15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 115,0 - 119,0°C

$C_{29}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 600,04, EM 600,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,44 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,98-7,86 (mult., 2H); 7,70 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 7,59-7,43 (mult., 3H); 7,32-7,21 (mult. 2H); 7,06 (s a, 1H); 6,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,61 (s, 2H); 4,93 (cuart., 1H, J = 5,6 Hz); 4,62 (s a, 2H); 4,49-4,42 (mult. 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 2,64 (d, 3H, J = 4,8

PATENTES MOLINO LORENTE

Hz).

Preparación G16

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-hidroxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s a, 1H); 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz), 8,45 (s, 1H); 8,40 (s a, 1H); 8,25 (s ,1H); 7,05 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,56 (s a, 2H); 4,49-4,43 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-2-cloro-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-fenetiloxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G19

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(1-fenil-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G20

PATENTE NO. MORENO

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G21

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[1-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G22

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-bromo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G23

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-fluoro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G24

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-benciloxi-5-yodo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G25

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-trifluorometil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G26

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-

PATENTES MORENO

5-ciano-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G27

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-metil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G28

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-vinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G29

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-etinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G30

Metilamida del ácido 3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{24}H_{25}ClN_{10}O_5$. P.M. 568,98. EM 569,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,40 (s, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s a, 1H); 6,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,85-4,77 (mult., 1H); 4,67-4,52 (mult., 2H); 4,49-4,42 (mult., 1H); 4,39-4,32 (mult., 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,8

PATRICIA MORENO

Hz); 2,38 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

Preparación H1

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se añadió trietilamina (4,4 ml, 0,032 ml) a una solución de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-acetoxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (4 g, 0,011 mmoles) en metanol (80 ml). Después de agitar durante 15 horas, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5%/diclorometano), produciendo 2,7 g (77%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM 339 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,62 (s a, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 6,7 Hz); 5,07 (t, 1H, J = 6,2 Hz); 4,65 (dd, 1H, J = 5,4, 2,7 Hz); 4,58 (m, 1H); 4,2 (s a, 1H); 2,88 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 1,67 (s a, 1H).

Preparación I1

Preparación alternativa de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloropurin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

A una solución de 4-azido-2-(6-cloropurin-9-il)-5-metilcarbamoil-tetrahidrofuran-3-il éster del ácido acético (1,1 g, 2,9 mmoles) en metanol anhidro (100 ml) enfriada a 0°C, se añadió metilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en

PATENTES MARIA MORENO

condiciones anhidras. Después de la retirada del disolvente mediante evaporación rotatoria, el sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 7%/CH_2Cl_2), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

$C^{11}H^{11}ClN_8O_3$. P.M. 338,72. EM 339,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,22 (cuart., 1H, J = 4,2 Hz); 6,41 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 2,1 Hz); 6,12 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,03 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,57-4,47 (mult., 1H); 4,41 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 2,61 (d, 3H, J = 4,2 Hz).

Preparación J1

Glicosidación

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-acetoxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se suspendió 6-cloropurina (20,4 g, 0,132 moles) en hexametil disilazano (165 ml) y se calentó a 110°C. Después de 2 h, la mezcla ahora homogénea se concentró y el residuo sólido se concentró de nuevo en tolueno 2 x y se colocó en alto vacío durante 1 hora. El sólido resultante se combinó con metilamida del ácido 1,2-bis-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-ribofuranoico (12,7 g, 0,044 moles) y se disolvió en dicloroetano anhidro (350 ml). Se añadieron tamices moleculares de 4A en polvo (15 g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió TMSOTf (16,0 ml, 0,088 moles)

PATRICIA VEGA MORENO

y después la reacción se calentó a 60°C durante dos horas, se enfrió y se interrumpió por la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). Se añadió acetato de etilo (350 ml) y la mezcla se filtró a través de vidrio sinterizado. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetonitrilo al 15 y después al 20%/diclorometano), produciendo el compuesto del título (10,6 g) en forma de una espuma blanquecina. EM 381 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,8 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,6 (s a, 1H); 6,13 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 5,87 (dd, 1H, J = 7,0, 5,6 Hz); 4,85 (dd, 1H, J = 5,6, 3,0 Hz); 4,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 2,9 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 2,11 (s, 3H).

El siguiente compuesto, Preparación J2, se preparó a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos a los de la Preparación J1.

Preparación J2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación K1

Metilamida del ácido 1,2-bis-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-ribofuranurónico.

Se disolvió metilamida del ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-O-

PATENTES MORENO
MADRID

isopropilideno-α-D-ribofuranurónico (12 g, 0,05 mmoles) en ácido acético (150 ml) y anhídrido acético (50 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución de ácido sulfúrico (1 ml disuelto en 5 ml de ácido acético). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato sódico (2 l) y después se extrajo con cloroformo (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x), $NaHCO_3$ saturado (2x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, produciendo una mezcla de acetatos anoméricos en forma de un aceite castaño.

Preparación L1

Metilamida del ácido 3-azido-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico.

Se añadió cloruro de oxalilo (15 ml) a una solución de ácido 3-azido-3-desoxi-α-D-ribofuranoico (30 g) en THF anhidro (250 ml) a 0°C. Se añadió DMF (1 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el que comenzó el desprendimiento de gas. Después de cinco horas, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de metilamina en THF (260 ml de una solución 2 M). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con cloroformo (3x). Las capas

PATRICIA M. DE MORENO

orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,39 (s a, 1H); 5,80 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,67 (dd, 1H, J = 4,0, 3,7 Hz); 4,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 3,6 (dd, 1H, J = 9,3, 4,0 Hz); 2,9 (d, 3H, J = 5,0 Hz); 1,54 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

Preparación M1

Éster metílico del ácido (2S,3S,4R,5R)-4-acetoxi-3-azido-5-(6-cloropurin-9-il)-tetrahidrofuran-2-carboxílico.

Se combinaron una solución de 6-cloropurina (4,96 g, 32 mmoles) y hexametildisilizano (40 ml) y se calentó a 100°C durante 3 horas en condiciones anhidras. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró hasta dar un sólido en el evaporador rotatorio usando tolueno anhidro (3 x 50 ml) para ayudar a retirar el disolvente. El sólido se bombeó a alto vacío durante 15 minutos y después se añadió acetonitrilo anhidro (50 ml). Se disolvió éster metílico del ácido 1,2-bis-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-ribofuranurónico (3,09 g, 10,7 nmoles) en acetonitrilo anhidro (20 ml) y se añadió a la reacción.

Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (7,5 ml, 41,4 mmoles). La reacción se agitó a 70°C en condiciones anhidras durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Se añadió agua (160 ml) y la mezcla de reacción se extrajo

con EtOAc (4 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando un sólido en el evaporador rotatorio. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla 7:3 de hexano:EtOAc), produciendo 2,88 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

P. f. 94,0 - 96,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 6,36 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,83 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 4,83-4,77 (mult., 1H); 4,65 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 3,84 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

Preparación N1

Éster metílico del ácido 1,2-Bis-O-acetil-3-azido-3-deoxi-D-ribofuranurónico.

Se combinaron éster metílico del ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico (4,85 g, 20 mmoles), H_2SO_4 concentrado (5,5 ml), ácido acético glacial (65 ml) y anhídrido acético (18 ml, 20 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 15 horas. La mezcla de reacción después se recogió en agua (500 ml), se neutralizó con hidróxido sódico sólido a pH 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio dando un sólido que se purificó por cromatografía ultrarrápida (mezcla 2:1 hexano:EtOAc), produciendo 3,09 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro

PATENTE MEXICANO

transparente.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,18 (s, 1H); 5,33 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,44-4,38 (mult., 1H); 3,83 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

Preparación O1

Éster metílico del ácido 3-azido-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico.

A una solución de ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico (4,23 g, 18 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió carbonato potásico (3 g, 22 mmoles) y yodometano (2,3 ml, 37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 15 h. La mezcla de reacción después se recogió en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (500 ml), NaHCO acuoso saturado (2 x 500 ml) y NaCl acuoso saturado (500 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio dando un aceite. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (mezcla 7:3 de hexano:EtOAc), produciendo 4,45 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,89 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 4,74-4,68 (mult., 1H); 4,53 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,69-3,63 (mult., 1H); 1,55 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

Preparación P1

Ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-isopropilideno-α-D-

PATENTES MORENO
MADRID

ribofuranurónico.

Se trató una solución de 3-azido-1,2,5,6-bis-O-isopropilideno-3-desoxi-D-alofuranosa (451 g, 1,58 moles) en éter dietílico (4,5 l) con ácido peryódico (540 g, 2,37 moles) a temperatura ambiente que se mantuvo con un baño de agua. Después de 24 horas, Las sales precipitadas se filtraron y se lavaron con éter. El filtrado se concentró y el aldehído bruto se añadió a una mezcla de cloroformo (2,5 l), acetonitrilo (2,5 l) y agua (3,4 l). A esta mezcla agitada vigorosamente se añadió peryodato sódico (1211 g, 5,67 moles) y tricloruro de rutenio hidrato (14,5 g, 0,69 moles) a temperatura ambiente mantenida con un baño de agua. Después de 20 horas, la mezcla se diluyó con cloroformo (4 l) y agua (4 l) y la mezcla se filtró a través de un filtro Celite®. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (2 l) y acetato de etilo (3 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 l). La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 l). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, dando 208 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, puro por tlc y RMN. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,5 (s a, 1H); 5,95 (d, 1H, J =

PATENTES MARIA MORENO
Telé... MADRID

3,7); 4,8 (dd, 1H, J = 4,0, 3,7 Hz); 4,6 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 3,72 (dd, 1H, J = 9,5, 4,0 Hz); 1,58 (s, 3H); 1,38 (s, 3H).

Preparación Q1

3-Azido-1,2,5,6-bis-O-isopropilideno-3-deoxi-D-alofuranosa.

Se añadió gota a gota anhídrido tríflico (1500 g, 5,3 moles) a una solución de piridina (493 g, 6,2 moles) en diclorometano (7,5 l) a -15°C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 1,2,5,6-bis-O-isopropilideno-D-glucofuranosa (735 g, 2,84 moles) en forma de una solución en diclorometano (2,5 l). Después de 1 hora, la reacción se interrumpió por la adición gota a gota de agua (4 l) dejando que la temperatura de la reacción se calentara a 0°C. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó son sulfato sódico, se filtró y se concentró dando un aceite rojo. El triflato se disolvió inmediatamente en DMF (8 l), se trató con NaN_3 (554 g, 8,5 moles) y se calentó a 35°C. Después de 18 horas, la mezcla se vertió en agua (12 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 l). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 3 l) y salmuera (1 x 3 l), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (mezcla 6:1 de hex/EtOAc y después mezcla 4:1 de hex/EtOAc), produciendo 228 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,7 (dd, 1H, J = 4,4, 3,7 Hz);

RID

4,15 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 3,5 (dd, 1H, J = 9,1, 4,4 Hz); 1,56 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

Preparación R1

5-Cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencilamina.

Una solución de HCl al 30% en éter (0,5 ml) se añadió a una solución de éster terc-butílico del ácido [5-cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencil]-carbámico (146 mg, 0,43 mmoles) en metanol (5 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró y se trituró en éter, se filtró, se lavó con éter y se secó produciendo 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,4 (m, 2H); 7,04 (m, 1H); 4,91 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,79 (s, 2H).

Preparación S1

Éster terc-butílico del ácido (5-cloro-2-cianometoxi-bencil)-carbámico.

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,45 g, 2,03 mmoles) a una solución de (2-aminometil-4-cloro-fenoxi)-acetonitrilo (0,2 g, 1,01 mmoles) y trietilamina (0,57 ml, 4 mmoles) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con una solución de HCl 1 N (1x), una solución saturada de bicarbonato sódico (1x) y salmuera (1x), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-

PATENTES Y DERECHO
INGENIERIA
MADRID

10%/hexanos), produciendo 218 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,3 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,91 (s a, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 1,41 (s, 9H).

Preparación T1

Éster terc-butílico del ácido 2-aminometil-4-cloro-fenoxi acético.

Se añadió niquel Raney (~0,5 g) a una solución de éster t-butílico del ácido 2-ciano-4-clorofenoxi acético (560 mg, 0,21 mmoles) en metanol (25 ml) que contenía 1 ml de hidróxido amónico saturado. La mezcla se colocó en una atmósfera de 275,79 kPa de hidrógeno y se agitó durante dos horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre HCl 1 N y éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter. La capa acuosa se basificó a ~pH 10 con una solución de K_2CO_3 y se extrajo con éter (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, produciendo 360 mg del compuesto del título en forma de un aceite.

EM 272 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H); 7,12 (d, 1H; J = 8,7 Hz); 6,61 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,5 (s, 2H); 3,85 (s, 2H); 2,62 (s a, 2H); 1,41 (s, 9H).

Preparación U1

PATENTES HISPANO AMERICANAS
C/ ... 113
... MADRID

Éster terc-butílico del ácido 2-ciano-4-clorofenoxi acético.

Se añadió hidruro sódico (96 mg, 4,1 mmoles) a una solución de 2-ciano-4-cloro-fenol (0,5 g, 3,26 mmoles) en DMF anhidro (6 ml) a -10°C. Después de 15 minutos, la mezcla comenzó a ser homogénea y se añadió gota a gota bromoacetato de t-butilo. Después de 2 horas, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), produciendo 850 mg del compuesto del título en forma de un jarabe incoloro (97%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,46 (dd, 1H, J = 9,1, 2,7 Hz); 6,78 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,63 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

Preparación V1

(-)-5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

Después de convertir el clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)bencilamina en su base libre, la base libre se sometió a HPLC quiral, produciendo el compuesto del título.

$[\alpha]_D$ = -23,57° (c = 0,140, MeOH)

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H);

3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

El siguiente compuesto, Preparación V2, se preparó usando procedimientos análogos al de la Preparación V1.

Preparación V2

(+)-5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

Después de convertir el clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)bencilamina en su base libre, la base libre se sometió a HPLC quiral, produciendo el compuesto del título.

$[\alpha]_D$= +16,32° (c = 0,190, MeOH).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W1

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencilamina.

Se añadió una solución de 5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzonitrilo (412 mg, 1,54 mmoles) en THF anhidro (15 ml) a una solución de hidruro de litio y aluminio (3,53 ml, 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente en condiciones anhidras, después de lo cual se enfrió a 0°C y se añadió NaOH acuoso 1 N (0,54 ml). La reacción se agitó durante 0,5 horas a 0°C

ADRID

y después los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con THF. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y el sólido resultante se disolvió en 30 ml de etanol absoluto. Se añadió una solución de clorhidrato acuoso (1,0 N, 1,7 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el sólido resultante se trituró con Et_2O, produciendo el compuesto del título.

$C_{13}H_{10}ClN_3O_2$. P.M. 270,76. EM 271,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,40 (mult., 2H); 7,13 (d, 1H, J = 5,9); 4,34 (s a, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,79 (s a, 4H); 3,35-3,25 (mult., 4H); 3,08 (s a, 2H); 2,83 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones W2-W26, se prepararon a partir del benzonitrilo apropiado usando procedimientos análogos a los de la Preparación W1.

Preparación W2

Clorhidrato de 2-benciloxi-5-cloro-bencilamina.

P.f. 150,5 - 152,5°C

$C_{14}H_{14}ClNO$. P.M. 247,73. EM 248,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,47-7,38 (mult., 2H); 7,43 a 7,33 (mult., 3H); 7,32-7,25 (mult., 1H); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,14 (s, 2H); 3,96 (s, 2H).

Preparación W3

Clorhidrato de 5-cloro-2-ciclobutilmetoxibencilamina

MORENO
MADRID

P.f. 168,0 - 170,0°C

$C_{12}H_{16}ClNO$. P.M. 225,72. EM 225,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s a, 3H); 7,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 3,97 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,92 (s a, 2H); 2,76-2,71 (mult., 1H); 2,09-1,97 (mult., 2H); 1,97-1,77 (mult., 4H).

Preparación W4

Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 159,0 - 160,0°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. P.M. 277,75. EM 277,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s a, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,06-7,00 (mult., 2H); 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 5,13 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,74 (s, 3H).

Preparación W5

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 212,0 - 213,0°C.

$C_{16}H_{18}ClNO_3$. P.M. 307,78. EM 307,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s a, 3H); 7,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 5,09 (s, 2H);

...ELO
...AN
...
...RID
Tele...

3,98 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

Preparación W6

Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 164,0 - 166,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s a, 3H); 7,58 (s, 1H); 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,50-7,37 (mult., 4H); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,19 (s, 2H); 4,02 (s a, 2H).

Preparación W7

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-bencilamina.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 3H); 7,85-7,80 (mult., 1H); 7,55-7,45 (mult., 2H); 7,45-7,35 (mult., 3H); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,00 (d, 2H, J = 5,2 Hz).

Preparación W8

Clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 105,5 - 108,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W9

Clorhidrato de 5-cloro-2-(4-metil-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 155,0 - 157,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 3H); 7,50 (d, 1H, J =

PATENTES
MADRID

2,7 Hz); 7,40-7,35 (mult., 3H); 7,17 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,11 (s, 2H); 3,96 (s a, 2H); 2,28 (s, 3H).

Preparación W10

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-metil-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 176,0 - 178,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s a, 3H); 7,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,45-7,38 (mult., 2H); 7,25-7,17 (mult., 4H); 5,15 (s, 2H); 3,97 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 2,31 (s, 3H).

Preparación W11

Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-metil-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 137,0 - 140,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s a, 3H); 8,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,29-7,22 (mult., 3H); 7,12 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 5,12 (s, 2H); 4,02-3,97 (mult., 2H); 2,30 (s, 3H).

Preparación W12

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-metoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 199,5 - 200,5°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. P.M. 277,75. EM 278,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s a, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,33 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 7,5 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 5,12 (s, 2H); 3,97 (s a, 2H); 3,81 (s, 3H).

PATENTES
MADRID

Preparación W13

Clorhidrato de 5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 137,0 - 140,0°C

$C_{12}H_{12}ClNO_2$. P.M. 237,7. EM 238,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 3H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,62 (s, 1H); 5,03 (s, 2H); 3,92 (cuart., 2H, J = 5,7 Hz).

Preparación W14

5-Cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 142,0 - 147,0°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. P.M. 277,75. EM 278,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (s a, 2H); 8,25 (s a, 1H); 7,50 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,43-7,36 (mult., 3H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,95-6,90 (mult., 2H); 5,07 (s, 2H); 3,96-3,90 (mult., 2H); 3,73 (s, 3H).

Preparación W15

5-Cloro-2-ciclopentilmetoxibencilamina.

P.f. 155,0 - 157,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s a, 3H); 7,47 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,5 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 3,94 (s a, 2H); 3,88 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,32 (sept., 1H, J = 7,5 Hz); 1,80-1,70 (mult., 2H); 1,62-1,45 (mult., 4H); 1,38-1,28 (mult., 2H).

Preparación W16

MADRID

Clorhidrato de 5-cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]bencilamina.

$C_{20}H_{25}ClN_2O_3$. P.M. 376,89. EM 377,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s a, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,31 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,12 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,14 (s, 2H); 4,47-4,27 (mult., 2H); 4,02-3,98 (mult., 2H); 3,98-3,70 (mult., 4H); 3,59-3,39 (mult., 4H); 3,35-3,25 (mult., 2H).

Preparación W17

Clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 105,5 - 108,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W18

Clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 105,5 - 108,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H);

Tele... ...RID

3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H), 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W19

Clorhidrato de 5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 145,0 - 150,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 1,9 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,60 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,46 (s a, 1H), 5,14 (s, 2H); 3,89 (d, 2H, J = 4,4 Hz).

Preparación W20

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]-piran-5-ilmetoxi)-bencilamina.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s a, 3H); 7,48-7,42 (mult., 1H); 7,34 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,13 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,43 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,59 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 2,3 Hz); 4,36-4,40 (mult., 2H); 4,01 (s, 2H); 4,05-3,80 (mult., 3H); 1,30 (d, 6H, J = 6,6 Hz); 1,23 (d, 6H, J = 11,0 Hz).

Preparación W21

5-Cloro-2-(t-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)-bencilamina.

$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$. P.M. 294,78. EM 295,2 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s a, 3H); 7,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,43 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz); 7,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,77-6,68 (mult., 2H), 5,18 (s, 2H); 4,39-4,34 (mult., 2H); 3,93 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 2,76-2,61 (mult., 6H).

MADRID

Preparación W22

Clorhidrato de 5-cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencilamina.

P.F. 196,0 - 198,0°C

$C_{18}H_{16}ClNO$. P.M. 297,79. EM 297,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 8,14 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 8,03-7,92 (mult., 2H); 7,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,63-7,41 (mult., 5H); 7,40 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,66 (s, 2H); 3,95 (d, 2H, J = 5,6 Hz).

Preparación W23

Clorhidrato de 5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencilamina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,54-7,47 (mult., 3H); 7,46-7,35 (mult., 3H); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,16 (s, 2H); 3,99 (s a, 2H).

Preparación W24

5-Cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

Usando una Preparación W1 modificada, en la que en lugar de obtener la sal clorhidrato, el compuesto del título se aisló en forma de la base libre, se convirtió 5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)benzonitrilo en el compuesto del título. Así pues, después de inactivar con NaOH y filtrar, los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,15 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz);

MADRID

6,00 (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,65 (s a, 2H).

Preparación W25

5-Cloro-2-metoxibencilamina.

Usando una Preparación W1 modificada, en la que en lugar de obtener la sal clorhidrato, el compuesto del título se aisló en forma de la base libre, se convirtió 5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)benzonitrilo en el compuesto del título. Así pues, después de inactivar con NaOH y filtrar, los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El aceite viscoso resultante después se recogió en Et_2O (100 ml) y agua (100 ml). Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces más con Et_2O. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,38 (mult., 1H); 7,25-7,15 (mult., 1H); 6,92 (td, 1H, J = 11 Hz, J = 8,7 Hz); 3,75 (d, 3H, J = 7,2 Hz); 3,65-3,55 (mult., 2H); 1,72 (s a, 2H).

Preparación W26

[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-metanol.

Usando una preparación W1 modificada, en la que en lugar de añadir la solución acuosa de clorhidrato, el compuesto del

PATENTES MODENO
Teléf. 915 - MADRID

título se extrajo como el alcohol, se convirtió 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzaldehído en el compuesto del título. Así pues, después de inactivar con NaOH y filtrar, los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El aceite viscoso resultante después se recogió en Et_2O (100 ml) y agua (100 ml). Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces más con Et_2O. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 6,87-6,81 (mult. 2H); 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 5,17-5,09 (mult., 1H); 4,43 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 4,04 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,59-3,51 (mult., 4H); 2,70-2,62 (mult., 2H); 2,50-2,38 (mult., 4H).

Preparación X1

5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamina.

A una matraz que contenía 2-propanol anhidro (40 ml), hidrato de hidrazina (4 ml) y THF anhidro (60 ml), a temperatura ambiente, se añadió 2-{5-cloro-2-(3-metil isoxazol-5-ilmetoxi)bencil]isoindol-1,3-diona (5 g, 13 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con THF. El filtrado se concentró,

ING ... 113
... MADRID
Teléf. ...

279

se disolvió en éter (100 ml) y se lavó con NaOH 1 N (1x) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró produciendo el producto del título en forma de un sólido.

P.f. 32,0 - 35,0°C

$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$. P.M. 252,70. EM 253,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,42 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,71 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones X1-X6, se prepararon a partir de la ftalimida apropiada usando procedimientos análogos al de la Preparación X1.

Preparación X2

5-Cloro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencilamina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,50 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 1,5 Hz); 7,83 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, J = 3,1 Hz); 7,42-7,35 (mult., 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,13 (s, 2H); 3,67 (s, 2H).

Preparación X3

5-Cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)bencilamina.

P.f. 74,0 - 76,0°C

$C_{11}H_{11}ClN_2OS$. P.M. 254,74. EM 255,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,39 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,19 (dd, 1H, J

= 8,3 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,41 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 1,78 (s a, 2H).

Preparación X4

2-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamina.

P.f. 72,0 - 79,0

$C_{15}H_{13}ClN_2OS$. P.M. 304,80. EM 305,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,49 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 7,3 Hz); 7,44-7,39 (mult., 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 5,57 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 1,83 (s a, 2H).

Preparación X5

2-(benzofuran-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamina.

P.f. 75,5 - 77,0°C

$C_{16}H_{14}ClNO_2$. P.M. 287,75. EM 288,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,54 (d,1H, J = 7,9 Hz); 7,36 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,25-7,16 (mult., 2H); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,99 (s, 1H); 5,25 (s 2H); 3,61 (s, 2H); 1,78 (s a, 2H).

Preparación X6

5-Cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)bencilamina.

$C_{12}H_{12}ClNOS$. P.M. 253,75. EM 254,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,40-7,36 (mult., 1H); 7,22-7,16 (mult., 2H); 7,07 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,04-6,98 (mult., 1H); 5,29 (s,

MADRID

2H); 3,62 (s, 2H); 1,79 (s a, 2H).

Preparación Y1

5-Cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)-bencilamina.

A una mezcla de 2-[5-cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)bencil]isoindol-1,3-diona (464 mg, 1,20 mmoles), 2-propanol (20 ml), agua (2,5 ml) y THF (25 ml) se añadió $NaBH_4$ (295 mg, 7,80 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente orgánico después se retiró mediante evaporación rotatoria y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. Este material se recogió en 2-propanol (20 ml), ácido acético glacial (1,2 ml) y agua (1,0 ml) y la reacción se calentó a 80°C en un tubo hermético durante 24 horas. El disolvente orgánico después se retiró mediante evaporación rotatoria y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio produciendo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H); 7,42-7,38 (mult., 2H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,50 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,73 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones Y2-Y3, se prepararon a partir de la azida apropiada usando

MADRID

procedimientos análogos al de la Preparación Y1

Preparación Y2

5-Cloro-2-(quinolin-2-ilmetoxi)-bencilamina.

$C_{17}H_{15}ClN_2O$. P.M. 298,77. EM 299,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,03-7,96 (mult., 2H); 7,76 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,60 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,42 (s, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,37 (s, 2H); 3,78 (s, 2H).

Preparación Y3

5-Cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 64,0 - 66,0°C

$C_{11}H_{12}ClN_3OS$. P.M. 269,75. EM 270,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,53 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,84 (s a, 2H).

Preparación Z1

2-Benciloxi-5-ciano-bencilamina.

Se añadió trifenilfosfina (1,64 g, 6,24 mmoles) a una solución de 2-benciloxi-5-ciano-bencilazida (1,1 g, 4,16 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0°C. Después de 1 hora, se añadió hidróxido amónico (0,5 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3%/diclorometano), produciendo 677

MADRID

mg (69%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,9 (s, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones Z2-Z4, se prepararon a partir de la azida apropiada usando procedimientos análogos al de la Preparación Z1.

Preparación Z2

2-Benciloxi-5-etenil-bencilamina.

Preparación Z3

2-Benciloxi-5-etinil-bencilamina.

Preparación Z4

(2-Aminometil-4-cloro-fenoxi)-acetonitrilo.

Preparación AA1

2-Benciloxi-5-trifluorometil-bencilamina.

Se añadió LAH (136 mg, 3,58 mmoles) a una solución de 2-benciloxi-5-trifluorometil-bencilazida (1,1 g, 3,58 mmoles) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de agua (136 µl), NaOH al 15% (136 µl) y agua (400 µl), la mezcla se diluyó con diclorometano y se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3%/diclorometano), produciendo 825 mg (82%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM 282 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 6,92 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,9 (s, 2H); 2,65 (s a, 2H).

RID

Los siguientes compuestos, Preparaciones AA2-AA5, se prepararon a partir de la azida apropiada, usando procedimientos análogos al de la Preparación AA1.

Preparación AA2

2-Benciloxi-5-bromo-bencilamina.

Preparación AA3

2-Benciloxi-5-fluoro-bencilamina.

Preparación AA4

2-Benciloxi-5-yodo-bencilamina.

Preparación AA5

2-Benciloxi-5-metil-bencilamina.

Preparación BB1

2-Benciloxi-5-trifluorometil-bencilazida.

Se añadieron DBU (1 ml, 6,62 mmoles) y difenil fosforil azida (1,6 ml, 7,5 mmoles) a una solución de alcohol 2-benciloxi-5-trifluorometil-bencílico (1,24 g, 4,41 mmoles) en tolueno anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 3%/hexanos), produciendo 1,14 gramos del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (84%). EM 280 $(M-N_2)^+$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 7,01 (d, 1H, J =

285

9,1 Hz), 5,18 (s, 2H); 4,42 (s, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones BB2-BB7, se prepararon a partir del alcohol apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación BB1.

Preparación BB2

2-Benciloxi-5-bromo-bencilazida.

Preparación BB3

2-Benciloxi-5-fluoro-bencilazida.

Preparación BB4

2-Benciloxi-5-metil-bencilazida.

Preparación BB5

2-Benciloxi-5-ciano-bencilazida.

Preparación BB6

2-Benciloxi-5-yodo-bencilazida.

Preparación BB7

(2-Azidometil-4-cloro-fenoxi)-acetonitrilo.

Preparación CC1

Alcohol 2-benciloxi-5-trifluorometil-bencílico.

Se añadió carbonato de cesio (2,24 g, 6,9 mmoles) a una solución de alcohol 2-hidroxi-5-trifluorometil-bencílico (885 mg, 4,6 mmoles) y bromuro de bencilo (547 μl, 4,6 mmoles) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

PATENTES MORENO
MADRID

concentró, produciendo 1,3 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 7,01 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 4,79 (s, 2H); 2,8 (s a, 1H).

Preparación DD1

Alcohol 2-hidroxi-5-trifluorometil-bencílico

Se añadió paraformaldehído (3,4 g, 0,114 moles) en porciones de 0,5 g durante un período de seis horas a una mezcla a reflujo de 4-trifluorometil fenol (2,3 g, 0,0142 moles), ácido fenil borónico (2,1 g, 0,017 moles) y ácido propiónico (530 μl, 7 mmoles) en benceno con la eliminación azeotrópica de agua (purgador Dean-Stark). Cuando se completó la adición, la reacción se calentó durante una hora más, después se enfrió con un baño de hielo, se diluyó con THF (30 ml) y se trató con 5 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de agitar durante una hora, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHSO_3$ (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/hexanos), produciendo 950 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,3 (s ,1H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,89 (s, 2H);

El siguiente compuesto, Preparación DD2, se preparó a partir

PATENTES M. MORENO
MADRID

del fenol apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación DD1.

Preparación DD2

Alcohol 2-Hidroxi-5-ciano-bencílico

Preparación EE1

Alcohol 2-benciloxi-5-fluoro-bencílico.

Se añadió LAH (226 mg, 5,95 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-fluoro-benzoico (2 g, 5,95 mmoles) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 1 hora, la reacción se interrumpió por la adición secuencial de agua (226 µl), NaOH al 15% (226 µl) y agua (760 µl), la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), produciendo 1,3 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM 250 $(M+NH_4)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (m, 5H); 7,05 (dd, 1H, J = 9,1, 4,3 Hz); 6,92 (m, 2H); 5,08 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 2,2 (s a, 1H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones EE2-EE3, se prepararon a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación EE1.

Preparación EE2

Alcohol 2-benciloxi-5-yodo-bencílico.

Preparación EE3

Alcohol 2-benciloxi-5-metil-bencílico.

MADRID

Preparación FF1

2-Benciloxi-5-etinil-bencilazida y 2-benciloxi-5-etenil-bencilazida.

Se añadió hidruro de litio y aluminio (95 mg, 2,49 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-etinil-benzoico (680 mg, 1,99 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió por la adición secuencial de agua (100 µl), NaOH al 15% (100 µl) y agua (300 µl). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), produciendo 600 mg de una mezcla ~1:1 de alcohol 2-benciloxi-5-etinil-bencílico y alcohol 2-benciloxi-5-etenil-bencílico. Esta mezcla se disolvió en tolueno (8 ml) y se trató con DBU (0,7 ml, 4,52 mmoles) y difenil fosforil azida (1,1 ml, 5,12 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (THF al 3,5%/hexanos) y las fracciones mezcladas se recromatografiaron con éter al 3%/éter de petróleo, produciendo 206 mg de 2-benciloxi-5-etenil-bencilazida en forma de la fracción de elución más rápida. EM 238 $(M-N_2)^+$.

PRE... MADRID
Telef. ...

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (m, 7H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,62 (dd, 1H, J = 17,5, 10,5 Hz); 5,61 (d, 1H, J = 17,5 Hz); 5,15 (m, 3H); 4,40 (s, 2H).

La elución adicional produjo 135 mg de 2-benciloxi-5-etinil-bencilazida. EM 236 $(M-N_2)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (m, 7H); 7,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,1 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,0 (s, 1H).

Preparación GG1

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-etinil-benzoico.

Se añadió fluoruro de tetra-butil amonio (2,97 ml de una solución 1 M en THF, 2,97 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-trimetilsilil-etinil)-benzoico (1,07 g, 2,58 mmoles) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con éter (20 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarráppida (acetato de etilo al 5%/hexanos), produciendo 687 mg (78%) de producto en forma de un aceite naranja claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,52 (dd, 1H, J = 9,1, 1 Hz); 7,38 (m, 10H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,35 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 3,0 (s, 1H).

Preparación HH1

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-trimetilsilil-etinil)-benzoico.

290

Se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (194 mg, 0,277 mmoles), yoduro de cobre (106 mg, 0,554 mmoles) y trietilamina (0,8 ml, 5,44 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-yodo-benzoico (1,23 g, 2,77 mmoles) y trimetilsilil acetileno (0,5 ml, 3,32 mmoles) en DMF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cubrió con papel de aluminio y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3x), HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5%/hexanos), produciendo 1,07 g (93%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,52 (dd, 1H, J = 9,1, 1 Hz); 7,38 (m, 10H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,31 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 0,1 (s, 9H).

Preparación II1

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-fluoro-benzoico.

Se añadieron bromuro de bencilo (0,86 ml, 7,2 mmoles) y carbonato de cesio (2,6 g, 8 mmoles) a una solución de ácido 2-hidroxi-5-fluoro-benzoico (0,5 g, 3,2 mmoles) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante dos horas, se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron

MADRID

y se concentraron, produciendo 1,02 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (93%). EM: 337 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, 1H, J = 8,7, 3,1 Hz); 7,35 (m, 10H); 7,1 (m, 1H); 6,97 (dd, 1H, J = 9,1, 4,3 Hz); 5,3 (s, 2H); 5,1 (s, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones II2-II3, se prepararon a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación II1.

Preparación II2

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-yodo-benzoico.

Preparación II3

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-metil-benzoico.

Preparación JJ1

Alcohol 2-benciloxi-5-bromo-bencílico.

Se añadió borohidruro sódico (339 mg, 8,93 mmoles) a una solución de 2-benciloxi-5-bromo-benzaldehído (2,6 g, 8,93 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y, después de 3 horas, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (1 x 25 ml), solución de HCl 1 N (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La solución se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 8%/hexano), produciendo 2,58 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (98%).

PATENTES
MADRID
Telef.

EM 292 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (m, 7H); 6,9 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,62 (s, 2H); 2,2 (s a, 1H).

Preparación KK1

2-Benciloxi-5-bromo-benzaldehído.

Se añadieron bromuro de bencilo (18 ml, 14,9 mmoles) y carbonato de cesio (8,21 g, 24,9 mmoles) a una solución de 2-hidroxi-5-bromo benzaldehído (2 g, 9,95 mmoles) en DMF anhidro (25 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante dos horas, se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexano), produciendo 2,67 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (92%). EM: 291 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H); 7,6 (dd, 1H, J = 8,9, 2,7 Hz); 7,39 (m, 6H); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,18 (s, 2H).

Preparación LL1

2-[5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencil]-isoindol-1,3-diona.

A una mezcla de 2-[5-cloro-2-hidroxi bencil]isoindol-1,3-diona (800 mg, 2,78 mmoles), 5-hidroximetil-3-metil-isoxazol (373 mg, 3,3 mmoles) y trifenilfosfina (1,0 g, 4,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió azodicarboxilato de

Tel

dietilo (0,657 ml, 4,7 mmoles). La solución se agitó durante 15 h a temperatura ambiente en condiciones anhidras. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se preadsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título (555 mg, 52%).

$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$. P.M. 382,81. EM 382,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85-7,79 (mult., 4H); 7,28 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,39 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 2,17 (s, 3H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones LL2-LL32, se prepararon a partir del material de partida mediante reacción con el alcohol apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación LL1.

Preparación LL2

5-Cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzonitrilo.

P.f. 78,0 - 80,0°C.

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$. P.M. 266,73. EM 267,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,45 (mult., 2H); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 4,20 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,72 (t, 4H, J = 4,6 Hz); 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 2,62 (t, 4H, J = 4,6 Hz).

Preparación LL3

2-Benciloxi-5-clorobenzonitrilo

P.f. 75,0 - 76,5°C

DERECHO
AN
ADRID

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,45 - 7,36 (mult., 4H); 7,35-7,28 (mult., 2H); 5,25 (s, 2H).

Preparación LL4

5-Cloro-2-ciclobutilmetoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,65 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,06 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 2,75-2,63 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 2H); 1,92-1,75 (mult., 4H).

Preparación LL5

5-Cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 90,0 - 92,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,5 Hz); 7,35-7,25 (mult., 2H); 7,05-6,95 (mult., 2H); 6,88 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,5 Hz); 5,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

Preparación LL6

5-Cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 99,0 - 102,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 5,17 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

Preparación LL7

PATENTES
Teléf.

5-Cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 101,0 - 104,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,47-7,36 (mult., 2H); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,25-6,95 (mult., 1H); 5,30 (s, 2H).

Preparación LL8

5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,71 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,46 (s, 4H); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,27 (s, 2H).

Preparación LL9

5-Cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,6 Hz); 7,64-7,59 (mult., 1H); 7,54-7,49 (mult., 1H); 7,45-7,37 (mult., 3H); 5,32 (s, 2H).

Preparación LL10

5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13-4,00 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55-3,50 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,70-1,61 (mult., 1H).

Preparación LL11

5-Cloro-2-(4-metil-benciloxi)-benzonitrilo.

MADRID

P.f. 106,0 - 108,0°C.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,35-7,30 (mult. 3H); 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 5,21 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).

Preparación LL12

5-Cloro-2-(2-metil-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,39 (d, 2H, J = 9,1 Hz); 7,25-7,15 (mult., 3H); 5,23 (s, 2H); 2,30 (s, 3H).

Preparación LL13

5-Cloro-2-(3-metil-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,71 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, J = 2,5 Hz); 7,40-7,12 (mult. 5H); 5,24 (s, 2H); 2,31 (s, 3H).

Preparación LL14

5-Cloro-2-(2-metoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 114,0 - 115,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,39-7,31 (mult., 2H); 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,97 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 5,20 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).

Preparación LL15

5-Cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 72,0 - 74,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,81 (s,

Teléf. 5 ... MADRID

1H); 7,73-7,67 (mult., 2H); 7,38 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,56 (s, 1H); 5,13 (s, 2H).

Preparación LL16

5-Cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 84,0 - 85,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,41-7,30 (mult., 3H); 6,98-6,92 (mult., 2H); 5,18 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

Preparación LL17

5-Cloro-2-ciclopentilmetoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); (d, 1H, J = 9,1 Hz); 3,99 (d, 2H, J = 6,8 Hz); 2,30 (sept., 1H, J = 7,4 Hz); 1,80-1,68 (mult., 2H); 1,65-1,48 (mult., 4H); 1,38-1,26 (mult., 2H).

Preparación LL18

3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído.

$C_{13}H_{17}NO_3$. P.M. 235,29. EM 236,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H); 7,51-7,43 (mult., 2H); 7,42 (s a, 1H); 7,29-7,22 (mult., 1H); 4,14 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,55 (t, 4H, J = 3,7 Hz); 2,72-2,63 (mult., 2H); 2,50-2,43 (mult., 4H).

Preparación LL19

5-Cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]-benzonitrilo.

$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$. P.M. 372,86. EM 373,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,68

MADRID

(dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,29 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 5,21 (s, 2H); 4,04 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 3,57-3,49 (mult., 4H); 2,67-2,58 (mult., 2H); 2,42-2,38 (mult., 4H).

Preparación LL20

5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13-4,00 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55-3,50 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,70-1,61 (mult., 1H).

Preparación LL21

5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13-4,00 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55-3,50 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,70-1,61 (mult., 1H).

Preparación LL22

5-Cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 85,0 - 88,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,78-7,69 (mult., 2H); 7,44 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,64 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,46 (s a, 1H); 5,25 (s, 2H).

MADRID

Preparación LL23

5-Cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,44 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,64 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,9 Hz); 4,37-4,32 (mult., 2H); 4,30 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, J = 4,2 Hz); 4,19-4,11 (mult., 1H); 4,08-4,02 (mult., 1H); 1,34 (d, 6H, J = 1,5 Hz); 1,26 (d, 6H, J = 10,2 Hz).

Preparación LL24

5-Cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 103,0 - 105,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,03 (s, 1H); 5,00 (s, 2H); 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Preparación LL25

5-Cloro-2-(5-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 1,0 Hz); 7,69 (ddd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz, J = 1,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,54 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,23 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,06 (d, 6H, J = 1,0 Hz).

Preparación LL26

2-[5-Cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona

P.f. 205,0 - 205,5

MADRID

$C_{19}H_{13}ClN_2O_3S$. P.M. 384,84. EM 385,1. $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90-7,80 (mult., 4H); 7,78 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,19 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,48 (s, 2H); 4,74 (s, 2H).

Preparación LL27

2-[2-(Benzofuran-2-ilmetoxi)-5-cloro-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 155,0 - 156,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83-7,75 (mult., 4H); 7,59 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,33-7,17 (mult., 5H); 6,98 (s, 1H); 5,29 (s, 2H), 4,69 (s, 2H).

Preparación LL28

2-[5-Cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)-bencil]isoindol-1,3-diona.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H); 7,89-7,79 (mult., 4H); 7,42 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,56 (s, 2H); 4,73 (s, 2H).

Preparación LL29

2-[5-Cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 135,0 -137,0°C

$C_{20}H_{14}ClNO_3S$. P.M. 383,86. EM 383,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84-7,78 (mult., 4H); 7,47 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,27-7,22 (mult., 1H); 7,19-7,12

MADRID

(mult., 3H); 6,95 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 3,5 Hz); 5,31 (s, 2H); 4,65 (s, 2H).

Preparación LL30

2-[5-Cloro-2-(quinolin-2-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 190,0 - 192,0°C

$C_{25}H_{17}ClN_2O_3$. P.M. 428,89. EM 429,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,90-7,80 (mult., 3H); 7,70-7,67 (mult., 4H); 7,56 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,17-7,08 (mult., 2H); 6,86 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,42 (s, 2H); 5,02 (s, 2H).

Preparación LL31

2-[5-Cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 205,0 - 208,0°C

$C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$. P.M. 399,86. EM 400,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 4H); 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,26 (s a, 1H); 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,55 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,61 (s, 3H).

Preparación LL32

5-Cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 128,0 - 130,0°C.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12-8,05 (mult., 1H); 7,97-7,85 (mult., 3H); 7,74 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,68 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,60-7,44 (mult., 4H); 5,71 (s, 2H).

MADRID

Preparación MM1

2-[5-Cloro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

A una solución de 2-[5-cloro-2-hidroxi-bencil]-isoindol-1,3-diona (300 mg, 1,04 mmoles) y clorhidrato de cloruro de 3-picolilo (171 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) enfriada a 0°C, se añadió una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite (104 mg, 2,6 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 15 h. La reacción se interrumpió por la adición de H_2O (5 ml) y después se vertió en un embudo de decantación y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio, se trituraron con éter, se filtraron y se secaron, produciendo el compuesto del título.

P.f. 173,0 - 175,0°C

$C_{21}H_{15}ClN_2O_3$. P.M. 378,82. EM 379,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,84-7,78 (mult., 5H); 7,34 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 4,8 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,70 (s, 2H).

El siguiente compuesto, Preparación MM2, se preparó a

PETER KAM MORENO
MADRID

partir del material de partida apropiado usando procedimientos análogos al de la Preparación MM1.

Preparación MM2

2-[2-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 209,0 - 211,0°C

$C_{23}H_{15}ClN_2O_3S$. P.M. 434,90. EM 435,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,88-7,76 (mult., 4H); 7,49 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz); 7,41 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,63 (s, 2H); 4,80 (s, 2H).

Preparación NN1

4-Metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanol.

A una mezcla de éster metílico del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico (923 mg, 5,84 mmoles) en etanol anhidro (32 ml) se añadió $NaBH_4$ (992 mg, 26,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en condiciones anhidras. Después, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió NH_4Cl acuoso saturado (25 ml). La mezcla se vertió en agua (25 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 40 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró en el evaporador rotatorio, dando un aceite.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,00 (s a, 1H); 4,78 (s, 2H); 2,51 (s, 3H).

PATENTES MARTIN MORENO
MADRID

Preparación 001

Éster metílico del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico.

Se combinaron ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico (1,0 g, 6,94 mmoles), H_2SO_4 concentrado (866 µl) y metanol (12 ml) y se calentó a reflujo durante 15 horas. El disolvente se redujo en un evaporador rotatorio y el residuo se vertió en 15 g de hielo. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después, la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 35 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto se preadsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

$C_5H_6N_2O_2S$. P.M. 158,18. EM 159,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,87 (s, 3H); 2,85 (s, 3H).

Preparación PP1

3-Desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(fenilmetil)-amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa (procedimiento de 3 etapas)

Etapa 1:

En un reactor revestido de vidrio, limpio y purgado con nitrógeno, se puso CH_2Cl_2 (59 l). Al reactor se añadió 1,2-*O*-(1-metiletilideno)-α-D-xilofuranosa (7,0 kg, 36,8 moles) seguido de piridina (4,5 l). La reacción se enfrió a 10-15°C

MADRID

y después se cargó con cloruro de tritilo (10,8 kg, 38,6 moles; se detectó alguna exotermia con esta adición). La mezcla de reacción después se agitó a 20-25°C durante 5 h y se consideró completa por TLC. La mezcla de reacción bruta se lavó con solución acuosa al 5% de ácido acético (2 x 52 litros) y con agua (100 litros). La capa orgánica, que contenía 1,2-*O*-(1-metiletilideno)-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-xilofuranosa se llevó a la Etapa 2 sin secado o aislamiento.

Etapa 2:

Al producto bruto que contenía 1,2-*O*-(1-metiletilideno)-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-xilofuranosa en CH_2Cl_2 se añadió KBr (877 g, 7,36 moles) a 25-30°C seguido de agua (77 litros) y $NaHCO_3$ (15,4 kg). El reactor se enfrió a 0-5°C y se añadió radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (280 g). Con refrigeración a 0-5°C por medio de las cubiertas del reactor, se añadieron con alta agitación: 63 litros de blanqueador Clorox durante 4 horas (*la carga es muy exotérmica, el blanqueador se añade a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna entre 0 y 5°C*). Se extrajeron muestras de la mezcla de reacción para comprobar que se había completado por ^1H RMN ($CDCl_3$). Cuando la reacción se consideró completa, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (172 litros) y agua (109 litros). Las fases se separaron y después la capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua (2 x 136 litros) y salmuera (72 litros). La capa orgánica se concentró a presión

PATENTES MORENO
MADRID

atmosférica a 45-68 litros y se usó directamente en la Etapa 3.

Etapa 3:

Se añadió ácido acético (1,7 l) al producto de la Etapa 2 en CH_2Cl_2. Al reactor se añadió bencilamina (6 l, 56,31 moles) durante 30 minutos, con una solución de refrigeración de 15°C en la cubierta del reactor (muy exotérmica durante la carga inicial, recipiente mantenido < 30°C). Al reactor se añadió $NaBH(OAc)_3$ (11,6 kg, 51,5 moles) durante 15 minutos. La reacción se dejó agitar durante 12 horas y se muestreó para comprobar que se había completado por HPLC. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (118 litros) y NaOH 2 N (118 litros) a una temperatura de 4-14°C durante 30 minutos. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua (45 litros) y salmuera (45 litros). La capa orgánica después se concentró a presión atmosférica hasta 68 litros, seguido de la adición de metanol (90 litros) y se reconcentró a presión atmosférica hasta 77 litros con la temperatura de vapor final a 65°C. La mezcla se enfrió a 10-20°C y se granuló durante una noche. La filtración de los sólidos cristalinos proporcionó 18,4 kg de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(fenilmetil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa, que se calculó que tenía un 16% en peso de contenido de metanol (rendimiento del 80% corregido con respecto al disolvente residual en tres etapas). El material fue adecuado para la

Teléf. [illegible] MADRID

transformación en la siguiente etapa sin secado adicional.

$[\alpha]_D$: +70,75 (*c* 1, CH_2Cl_2)

p.f.= 116,2 - 116,3

^1H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,31 (s, 3), 1,47 (s, 3), 2,06 (s a, 1), 2,93 (s a, 1), 3,02 (d, 1, J = 5,3, 10,4), 3,27 (d, 1, J = 9), 3,61 (d a, 1, J = 13,7), 3,76 (m, 1), 3,80 (d a, 1, J = 13,5), 4,65 (t, 1, J = 4,2), 5,82 (d, 1, J = 3,9), 7,16-7,42 (m, 20).

^{13}C RMN (100 MHz, d_6-DMSO): 26,94, 51,13, 60,60, 63,70, 77,04, 79,12, 86,24, 104,75, 111,32, 127,07, 127,43, 128,07, 128,29, 128,49, 128,78, 140,81, 144,17.

Análisis. Calculado para $C_{34}H_{35}NO_4$: C, 78,28; H, 6,76; N, 2,69. Encontrado: C, 77,89; H, 6,55; N, 2,56.

Preparación QQ1

3-Desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-α-D-ribofuranosa (procedimiento de tres etapas)

Etapa 1:

A una solución de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(fenilmetil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa (200 g, 0,383 moles) en tolueno (1000 ml) se añadió ácido acético (30 ml) seguido de Pd al 10%/C (48 g). La reacción se hidrogenó en un agitador Parr durante 20 h. La reacción aún mostraba un 5% de material de partida por HPLC, de forma que se añadió más catalizador (9,6 g) y se continuó la hidrogenación durante 20 h más. La solución se filtró a

ADRID

través de celite y el catalizador se aclaró con tolueno (200 ml). La solución de 3-amino-3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2:

A la solución anterior se añadió agua (2 l) y $NaHCO_3$ (128,8 g). Mientras se agitaba bien, se añadió por porciones durante 5 minutos cloruro de *p*-nitrobenzoílo (71,1 g, 0,383 moles) para controlar la formación de espuma. Después de 5 minutos más, la reacción se consideró completa por HPLC. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró, proporcionando 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3:

A la solución de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa bruta de la etapa anterior se añadió metanol (890 ml) y HCl concentrado (0,6 ml). La reacción se controló por HPLC y, después de 3,5 h, hubo un porcentaje de material de partida acoplado así como varios porcentajes de subproductos, y la reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ (18,5 g). La solución se concentró con la ayuda de vacío para eliminar todo el metanol; hacia el final, la solución se calentó a presión atmosférica a una temperatura del

PATENTES ... ARENO
ING. ... AN
C. ... 13
Telef. ... ADRID

recipiente de 60°C. Se añadió agua (93,5 ml) y la solución se enfrió a ta y se dejó granular durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con tolueno (200 ml), y después se secaron al vacío a 40-45°C proporcionando 117,5 g de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranosa que contenía un 8,7% de cenizas (residuo de $NaHCO_3$). Esto produjo un rendimiento corregido de 107 g (83%). Este material es suficientemente puro como para usarse en otras etapas sintéticas. El material analíticamente puro puede obtenerse mediante una segunda trituración en tolueno/agua.

$[\alpha]_D$: +53,25 (*c* 1, CH_2Cl_2)

p.f.= 187,2 - 187,6

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$: 1,38 (s, 3), 1,58 (s, 3), 3,18 (dd, 1, J = 6,6, 7,7), 3,72-3,80 (m, 1), 3,87-3,94 (m, 2), 4,43 (ddd, 5,1, 9,0, 9,0), 4,72 (dd, 1, J = 4,0, 4,9), 5,93 (d, 1, J = 3,8), 6,77 (d, 1, J = 8,1), 7,96 (d, 2, J = 8,8), 8,30 (d, 2, J = 8,9).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 26,38, 26,51, 52,32, 60,77, 78,96, 80,41, 104,24, 112,89, 124,05, 128,40, 138,59, 149,97, 166,08.

E.M. (AP-) = 337,2

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_7$: C, 53,25; H, 5,36; N, 8,28. Encontrado: C, 53,38; H, 5,62; N, 8,33.

Preparación RR1

PAT... MORENO
...AM
...
...MADRID
Telé...

1-[3-Desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-α-D-ribofuranuronoil]-piperidina (procedimiento de dos etapas)

A una mezcla de CH_2Cl_2 (2700 ml) y agua (1800 ml) se añadió 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranosa (300 g, 0,887 moles), KBr (21,1 g, 0,177 moles), $NaHCO_3$ (408 g, 4,86 moles) y Et_4NCl (12,3 g, 0,044 moles). La solución se enfrió a 0-5°C y se añadió TEMPO (6,9 g, 0,044 moles). Se añadió una solución de blanqueador comercial Clorox (4400 ml, NaOCl al 5,25%) mediante un embudo de adición durante 80 minutos a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. Después de 1 hora más, la reacción se diluyó con agua (7500 ml) y se calentó a ta. La fase orgánica se retiró y se desechó. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 2,4 mediante la adición de HCl concentrado (560 ml); se añadió EtOAc (4000 ml) y después de mezclar, las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2000 ml) y los extractos de EtOAc reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron hasta que se obtuvo un aceite viscoso (todavía contiene EtOAc residual). Este aceite se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Al ácido 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranurónico bruto se añadió

CH_2Cl_2 (3100 ml) y la solución se enfrió a 0-5°C. A esta solución se añadió gota a gota NEt_3 (310 ml), seguido de DMF (3,4 ml). A la mezcla se añadió lentamente cloruro de oxalilo (85 ml), causando un desprendimiento de gas significativo. La velocidad de adición se controló de tal forma que la temperatura de reacción no superara los 5°C (tiempo de adición = 1 hora). Después de 15 minutos más, se añadió gota a gota piperidina (114 ml) a la mezcla de reacción, a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C (tiempo de adición = 45 minutos). Después de 1 hora más, la reacción se diluyó con agua (3 l). Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (1,5 l de agua, 100 g de $NaHCO_3$). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MGSO_4$), se filtró y se transfirió a un matraz equipado para destilación. La mayor parte del disolvente se eliminó por destilación (3200 ml), seguido de la adición de heptano (500 ml) y un calentamiento adicional hasta que la temperatura del destilado alcanzó los 58°C. Se añadió más heptano (1 l) y el calentamiento se continuó hasta que el destilado alcanzó los 65°C. Se retiraron 300 ml más de destilado con la ayuda de vacío suave, seguido de refrigeración y adición de CH_2Cl_2 (45 ml). Esta solución se dejó agitar durante una noche. Los sólidos obtenidos aún eran bastante pegajosos, de forma que se añadió más CH_2Cl_2 (120 ml) y el material se agitó a temperatura ambiente durante 3

PATENTES MORENO
MADRID

horas. Los sólidos se filtraron y se aclararon con heptano (80 ml), proporcionando 242 g (65% en 2 etapas) de 1-[3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranuronoil]-piperidina. Solución de retrituración estimada: CH_2Cl_2 al 12-14% en heptano.

$[\alpha]_D$: +72,1 (*c* 1, CH_2Cl_2)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$: 1,36 (s, 3), 1,57 (s, 3), 1,51-1,68 (m, 6), 3,30-3,45 (m, 2), 3,60-3,74 (m, 2), 4,67 (d, 1, J = 8,7), 4,84 (dd, 1, J = 3,7, 5,0), 4,90 (ddd, 1, J = 5,0, 7,9, 8,3), 5,95 (d, 1, J = 3,3), 6,69 (d, 1, J = 7,5), 7,94 (d, 2, J = 8,7), 8,26 (d, 2, J = 9,1).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 24,68, 25,64, 26,57, 26,74, 27,16, 43,79, 46,88, 54,76, 78,79, 105,16, 113,23, 124,00, 128,68, 139,66, 149,90, 165,17, 165,67.

<u>Preparación SS1</u>

1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina - mezcla de anómeros (procedimiento de dos etapas)

Etapa 1:

A una solución de TFA (345 ml) y agua (85 ml) se añadió 1-[3-desoxi-1,2-*O*-(metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranuronoil]-piperidina (150 g, 0,357 moles). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5,5 horas, después se añadió lentamente a una solución de inactivación de agua (7,5 l) que contenía NaCl (2250 g), $NaHCO_3$ (450 g) y

MADRID

CH_2Cl_2 (3,75 l). Una vez completada la inactivación, la mezcla se agitó durante 15 minutos más y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1,5 l) y las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y esta solución se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

A la solución anterior se añadió trietilamina (225 ml) seguida de anhídrido acético (137 ml, añadido gota a gota para mantener la temperatura por debajo de 30°C). Después de 45 minutos, se confirmó por HPLC que la reacción se había completado. A la reacción se añadió lentamente NaOH 2N (1 l) con refrigeración con agua para mantener la temperatura a 30°C. Una vez completa, las fases se separaron, la capa orgánica se extrajo con agua (800 ml) y se concentró hasta que se obtuvo un aceite oscuro. Al residuo se añadió EtOAc (500 ml), la solución se filtró a través de SiO_2 (120 g) y se lavó con EtOAc (200 ml). Los eluyentes se concentraron proporcionando 132 g (80% en dos etapas) de 1-[1,2-di-O-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina en forma de una espuma amarilla.

Nota: relación de anómeros ~3:2. Se indican los datos de RMN para la mezcla, y por simplicidad, los números de integración se aproximan al caso en el que la relación es 1:1.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,44-1,74 (m, 12), 2,08 (s, 3), 2,09 (s, 3), 2,09 (s, 3), 2,12 (s, 3), 2,16 (s, 3), 3,22-3,80 (m,

PE... MORENO
...AN
...113
...ADRID

8), 4,84 (d, 1, J = 6,8), 5,05 (s, 1), 5,11 (dd, 1, J = 6,2, 7,5), 5,45 (d, 1, J = 5,35), 5,52-5,60 (m, 2), 6,18 (s, 1), 6,48 (d, 1, J = 7,3), 6,60 (d, 1, J = 4,5), 6,96 (d, 1, J = 7,5), 7,88-7,94 (m, 4), 8,26-8,36 (m, 4).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 20,61, 20,93, 21,22, 21,43, 24,57, 24,63, 25,64, 25,80, 26,62, 26,68, 27,15, 43,70, 43,96, 46,87, 46,98, 47,07, 52,20, 52,61, 70,51, 75,92, 78,81, 80,06, 81,51, 94,94, 98,56, 105,17, 124,01, 124,10, 124,34, 128,19, 128,54, 128,64, 139,43, 139,56, 150,00, 150,12, 165,26, 165,39, 165,62, 165,66, 168,59, 168,90, 169,52, 169,55.

EM de alta resolución (M+H): calculado: 464,1669, encontrado: 464,1674.

Análisis Calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_9$: C, 54,42; H, 5,44; N, 9,07. Encontrado: C, 54,21; H, 5,80; N, 9,06.

Preparación TT1

N-[[5-Cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi-]fenil]-metil]-1*H*-purin-6-amina (procedimiento de dos etapas)

Etapa 1:

A una solución de 2-[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]-1*H*-isoindol-1,3 (2*H*)-diona (3000,0 g, 7,837 moles) en THF (42 l) e isopropanol (31,5 l) se añadió hidrazina acuosa al 54% (1500 ml). La solución se calentó a 50°C durante 5 h, después de lo cual la reacción se consideró completa por análisis de HPLC. La solución se

PATENTES
MADRID

enfrió a temperatura ambiente y los sólidos blancos abundantes se retiraron por filtración y se aclararon con THF (2500 ml). El filtrado se concentró y al residuo aceitoso se añadió MTBE (36 l) (Nota: el destilado que contenía exceso de hidrazina se inactivó con blanqueador). A la mezcla de MTBE se añadió NaOH 1 N (35 l), la mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La fase orgánica se extrajo con salmuera (18 l), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, proporcionando un residuo aceitoso. Se repitió el procedimiento anterior y se combinaron las 5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]bencenometanaminas de los dos procesos (teórico = 15,674 moles).

Etapa 2:

Al residuo aceitoso combinado anterior se añadió isopropanol (79 l), trietilamina (4 l) y 6-cloropurina (2620 g, 16,95 moles). La solución se calentó a 75°C. Después de ~30 minutos, comenzaron a formarse precipitados sólidos. Después de un tiempo de reacción total de 22 h, la reacción se consideró completa por análisis de HPLC. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la suspensión viscosa se añadió isopropanol (15 l) para espesar la solución viscosa. La suspensión se filtró y la torta se aclaró con isopropanol (2 x 20 l). Los sólidos se secaron al vacío proporcionando 4700 g (81% en dos etapas) de *N*-[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]-1*H*-purin-6-amina en forma de

ADRID

un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO): 2,25 (s, 3), 4,68 (s a, 2), 5,35 (s, 2), 6,52 (s a, 1), 7,14 (s a, 1), 7,17 (d, 1, J = 8,8), 7,28 (dd, 1, J = 2,0, 8,6), 8,17 (s a, 2).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6-DMSO): 11,6, 38,6, 61,7, 105,4, 114,3, 119,3, 125,6, 127,4, 127,8, 131,2, 140,0, 150,7, 153,04, 154,4, 154,7, 160,4, 167,9.

p.f. 264,2 - 265,8.

Análisis Calculado para $C_{17}H_{15}N_6O_2Cl$: C, 55,07, H, 4,08; N, 22,67; Cl, 9,56. Encontrado: C, 54,98; H, 4,18; N, 22,54; Cl, 9,74.

1-[2-*O*-acetil-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-β-D-ribofuranuronoil]-piperidina: A una solución de *N*-[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-fenil]metil]-1*H*-purin-6-amina (36,54 g, 0,0985 moles) en DME (175 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) (50,00 g, 0,2250 moles). Esta solución se calentó a 65°C. En un matraz separado, se disolvió 1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina (bruta, de la etapa anterior, 51,46 g, 0,1110 moles) en DME (80 ml). La solución de 1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina se transfirió a un embudo de adición y se añadió a la solución caliente de *N*-[[5-cloro-2-

PATENTES
MADRID

[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]-1*H*-purin-6-amina/TMSOTf, gota a gota, durante 30 minutos. Después de 15 minutos más, se interrumpió el calentamiento y la solución de reacción se añadió a CH_2Cl_2 (750 ml) y $NaHCO_3$ saturado (750 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2 (200 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml), se filtró y se aclaró con EtOAc (150 ml). La capa de EtOAc (volumen total de 400 ml) se almacenó a 5°C durante una noche, lo cual permitió la formación lenta de un producto cristalino. Los cristales se filtraron y se aclararon con EtOAc frío (200 ml). El producto conservaba un ligero color y, por lo tanto, se volvió a triturar en EtOAc (400 ml) durante 1 h y se filtró de nuevo, aclarando con EtOAc (100 ml) proporcionando 46,76 g (54%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. Este material tenía una pureza del ~85% según un análisis de HPLC y se usó sin purificación adicional. Se preparó una muestra analíticamente pura mediante cromatografía (IPA al 5%/CH_2Cl_2).

$[\alpha]_D$: -51,8 (*c* 1, CH_2Cl_2)

^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO): 1,40-1,56 (m, 6), 2,02 (s, 3), 2,25 (s, 3), 3,40-3,55 (m, 4), 4,69 (s a, 1 ó 2), 5,20 (d, 1, J = 5,6), 5,35 (s, 2), 5,36-5,40 (m, 1), 5,93 (t ap., 1, J = 5,4), 6,52 (s a, 2), 7,15 (s a, 1), 7,17 (d, 1, J = 8,8), 7,29 (dd, 1, J = 2,5, 8,7), 8,10 (d, 2, J = 8,7), 8,24 (s,

PATENTES ... MADRID

1), 8,37 (d, 2, J = 8,7), 8,42 (s a, 1), 8,51 (s a, 1), 9,18 (d, 1, J = 7,9).

^{13}C RMN (125 MHz, D_6-DMSO): 10,94, 20,43, 23,83, 25,21, 26,14, 37,94, 42,76, 46,04, 52,42, 61,07, 74,00, 77,81, 86,33, 104,77, 113,77, 119,27, 123,64, 124,97, 126,71, 127,24, 129,05, 130,26, 139,25, 139,49, 148,82, 149,24, 152,92, 153,70, 154,43, 159,71, 165,21, 165,53, 167,22, 169,22.

E.M. (AP+) = 774,2

Análisis. Calculado para $C_{36}H_{36}N_9O_9Cl$: C, 55,85; H, 4,69; N, 16,28; Cl, 4,58. Encontrado: C, 55,82; H, 4,77; N, 16,28; Cl, 4,63.

Preparación UU1

Ácido 3-amino-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-β-D-ribofuranurónico: A 1-[2-*O*-acetil-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino-β-D-ribofuranuronoil]-piperidina (250,0 g, 0,3229 moles, pureza del 88%), se añadió THF (1250 ml), agua (650 ml), MeOH (350 ml) y KOH sólido (85%, 127,9 g). La solución se calentó a 65°C durante 23 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución se añadió agua (1250 ml) y MTBE (1250 ml). Las fases se separaron y la capa de MTBE se desechó. A la capa acuosa se añadió HCl concentrado para ajustar el pH = 5,6, formándose

PATENTES MADRID

un precipitado significativo. Después de granular durante 2 h, la suspensión se filtró. La torta húmeda se añadió de nuevo al matraz con agua (200 ml) y THF (1800 ml) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró de nuevo y la torta húmeda se volvió a añadir al matraz con agua (1 l). A esta suspensión se añadió HCl concentrado a pH = 1,2, y se añadieron THF (2 l) y EtOAc (1 l), seguido de más THF para ayudar a la separación (1 l). Debido a la emulsión, se añadió una porción más de THF (500 ml) y la bicapa se filtró a través de celite. Después, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 200 ml). Después se combinaron todas las fases acuosas y se añadió NaOH 6 M (~100 ml) para ajustar el pH a 5,0. Los sólidos se filtraron y se aclararon con una solución 10/90 de agua/THF (total de 1300 ml). Los sólidos se secaron en una estufa al vacío, proporcionando 91,02 (55%) del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino.

E.M. de alta resolución = 516,1390 (M+H). Calculado = 516,1398.

^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO): 2,24 (s, 3), 3,82 (s a, 1), 4,34 (d a, 1, J = 5,1), 4,66 (s a, 2), 5,34 (s, 2), 6,14 (d, 1, J = 2,9), 6,52 (s, 1), 7,11 (s a, 1); 7,15 (d, 1, J = 8,8), 7,27 (dd, 1, J = 2,3, 8,7), 8,20 (s, 1), 8,34 (s a, 1), 8,88 (s a, 1).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6-DMSO): 10,94, 37,88, 55,31, 61,05, 73,82,

ADRID

81,57, 88,61, 104,76, 113,73, 119,34, 124,95, 126,61, 127,16, 130,39, 139,97, 148,70, 152,49, 153,67, 154,33, 159,71, 167,20, 172,06.

Preparación VV1

3-amino-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-N-metil-β-D-ribofuranuronamida: Se preparó una solución de HCl/metanol mediante la adición lenta de cloruro de acetilo (8,5 ml, 0,12 moles) a metanol (1 l). Después de 10 minutos, se añadió ácido 3-amino-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-β-D-ribofuranurónico (40,03 g, 0,0776 moles) a la solución de HCl/MeOH con un aclarado de metanol (100 ml). La solución se calentó a 50°C durante 15 horas, después de lo cual se confirmó la conversión del ácido en éster metílico por HPLC. La solución se enfrió a 37°C, seguido de la adición de metilamina (600 ml de una solución 2,0 M en metanol). La solución se calentó de nuevo a 50°C durante 5,5 horas y se confirmó la conversión del éster en metilamida por HPLC. La reacción se preparó para la destilación, y se retiraron 250 ml de disolvente manteniendo de la temperatura del recipiente entre 45-50°C y usando un vacío ligero. La temperatura de la solución después se elevó a 65°C a presión atmosférica y se añadieron Darco (6,0 g) y agua (10 ml). Después de 5 minutos, la solución se filtró a través de celite mientras estaba

MADRID

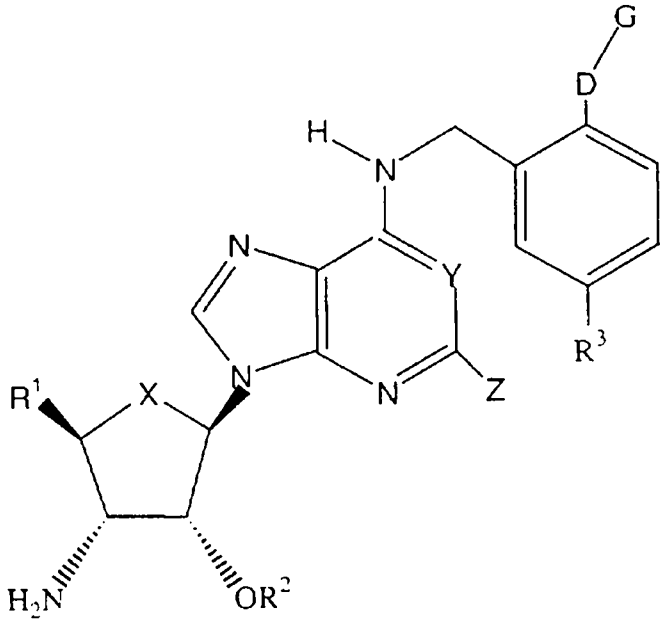
caliente, aclarando con metanol (100 ml). El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante una noche, produciendo un producto cristalino. El producto cristalino se filtró y se aclaró con metanol (200 ml), proporcionando 30,73 g (72%) del compuesto del título en forma del hidrato. El análisis HPLC de este material mostró una pureza mayor del 98%.

Se entenderá que la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en este documento, y que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de este nuevo concepto definido por las siguientes reivindicaciones.

PATENTES DE DERECHO
Tele

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I



Fórmula I

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, en la que

X es oxi, metileno o tio;

Y es CH o N;

Z es H, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-oxi, trifluorometilo o halo;

R^1 es hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_3)-metilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-metilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_3)-carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, 1,1-aminoiminometilo, 1,1-(mono-N- o di-

PATENTES
ING
C
Telef.
MADRID

N,N-alquil (C_1-C_4)-amino)iminometilo, 1,1-(mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino)iminometilo, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo;

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5);

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, NH, alquil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-tio o alquil (C_1-C_6)-amino;

G es un anillo de cinco a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros condensados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3) o

G es ciano, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$, $C(NH)NR^4R^5$, C(N-alquil (C_1-

PATENTES ... MADRID

C_3))NR^4R^5 o C(N-cicloalquil (C_3-C_{10}))NR^4R^5;

R^4 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico o un anillo bicíclico con un puente (C_1-C_3) opcional (por ejemplo, adamantano) opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), teniendo dicho anillo bicíclico o anillo bicíclico enlazado opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y estando dichos alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o anillos de R^4 opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3);

R^5 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); o

R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado, estando dicho anillo opcionalmente enlazado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados

PABLO ... MADRID

independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di- sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-carbonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-carbonilamino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, N-alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-N-alquil (C_1-C_4)-amino, sulfamoílo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, opcionalmente mono- o di-sustituidos con halo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

PRETO

alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3).

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

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

PATENTES KOCH MORENO
ING
C
Telél. 5
ADRID

que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometoxi o alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible]

D es metilenooxi; y

G es fenilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 3-furanilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 2-furanilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro,

D es metilenooxi; y

G es 2-tiazolilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENTES ... INO ... RID ... Telef. ...

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

R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 5-(3-metilisoxazolilo),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8),

PATENTES Y MARCAS
MADRID

amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil(C_3-C_5)-amino o N-alquil(C_1-C_4)-N-cicloalquil(C_3-C_5)amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

PATENTES ... MORENO
... MADRID

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que

PATRICIA ALBA MORENO

están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto al nitrógeno al que están unidos, forman piperazinilo sustituido en la posición cuatro con metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

PATENTES MORENO
NO
C
Tel
ADRID

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperazinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con N,N-dimetilamino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro,

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con piperidin-1-ilo, o una sal farmacéuticamente

PETER H. VERHEYEN
MADRID

aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con metilamino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros

PATENTE SIN DERECHO

parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos

PETER [illegible] MORENO
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^5 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10}); y

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H; y

R^5 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

PRESENTADO
MADRID

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos

PATENTES DE ORIGEN
ING
C
Teléf
RID

seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N-o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENTES MARCAS DIBENO
ING
C
Telé
MADRID

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3),

PATENTES ... MORENO
... AN
... 113
... ADRID
Telé...

que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en el que

D es alcoxi (C_1-C_2);

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENTES MARCAS
ING
C
Telef.
MADRID

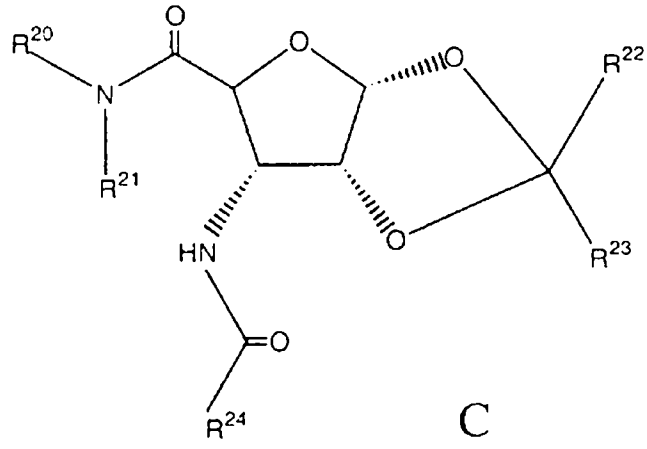
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en la que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10}); y

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto que tiene la Fórmula C



C

en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4), o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

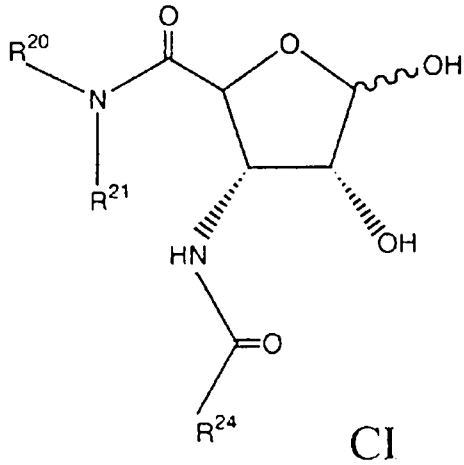
cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo (C_1-C_4), o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 5-6 miembros; y

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando

[illegible] 113 [illegible] MADRID Tel[illegible]

dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo.

31. Un compuesto que tiene la Fórmula CI



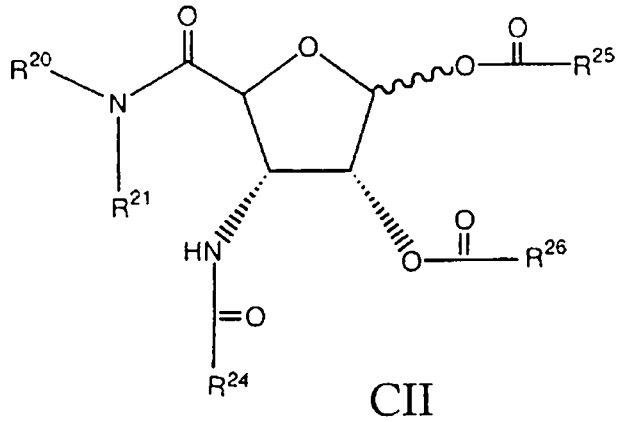
CI

en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo; y

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo.

32. Un compuesto que tiene la Fórmula CII

MADRID



CII

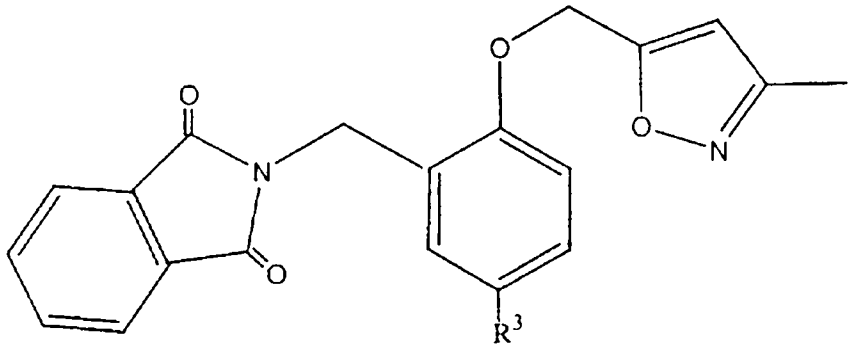
en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo; y

cada uno de R^{25} y R^{26} es independientemente alquilo (C_1-C_4) o fenilo.

33. Un compuesto que tiene la Fórmula CIII

PATENTES MORENO
MADRID



CIII

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

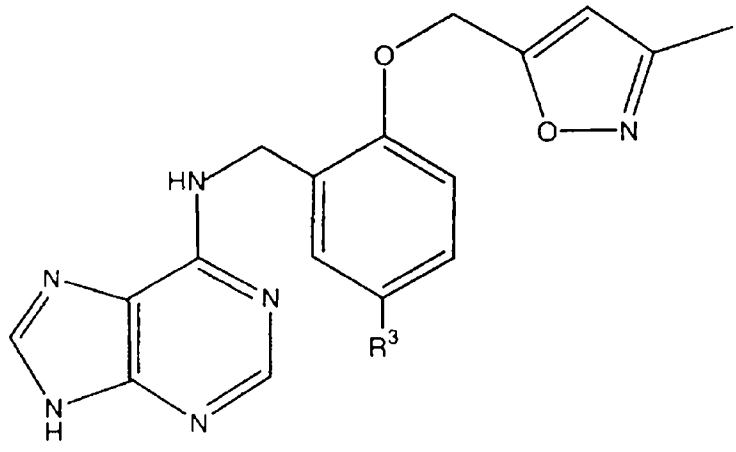
34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 en el que R^3 es trifluorometilo.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 en el que R^3 es fluoro.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33 en el que R^3 es cloro.

37. Un compuesto que tiene la Fórmula CIV

MARENO
ADRID



CIV

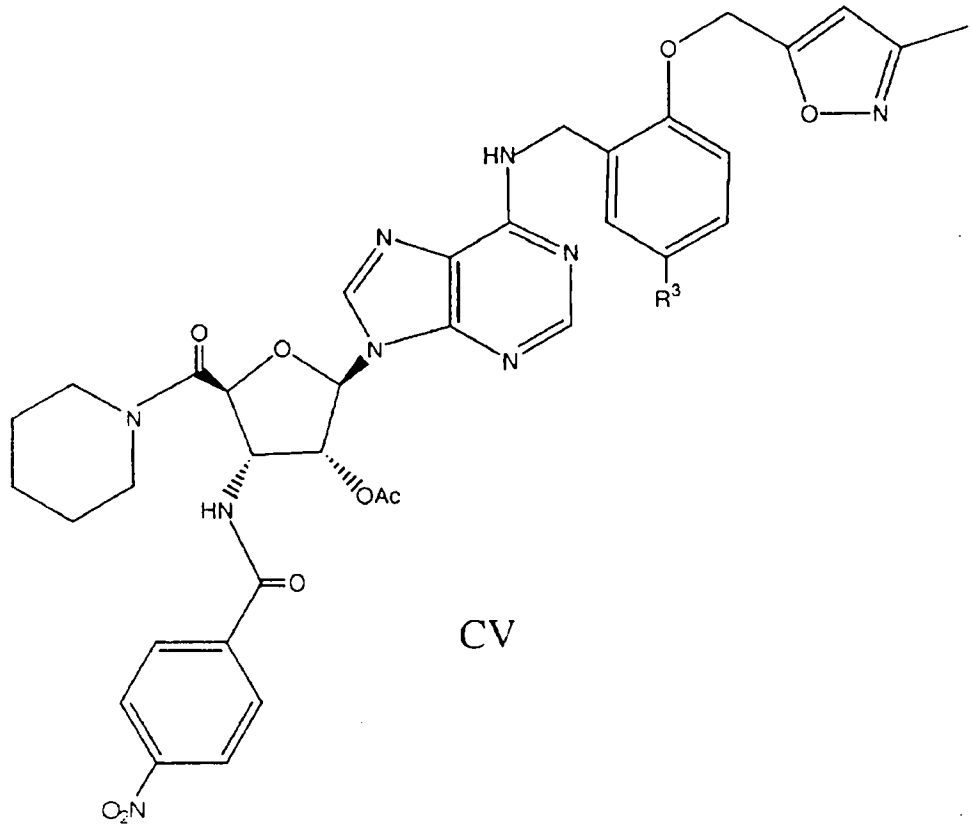
en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 en el que R^3 es trifluorometilo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 en el que R^3 es fluoro.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 en el que R^3 es cloro.

41. Un compuesto que tiene la Fórmula CV



CV

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

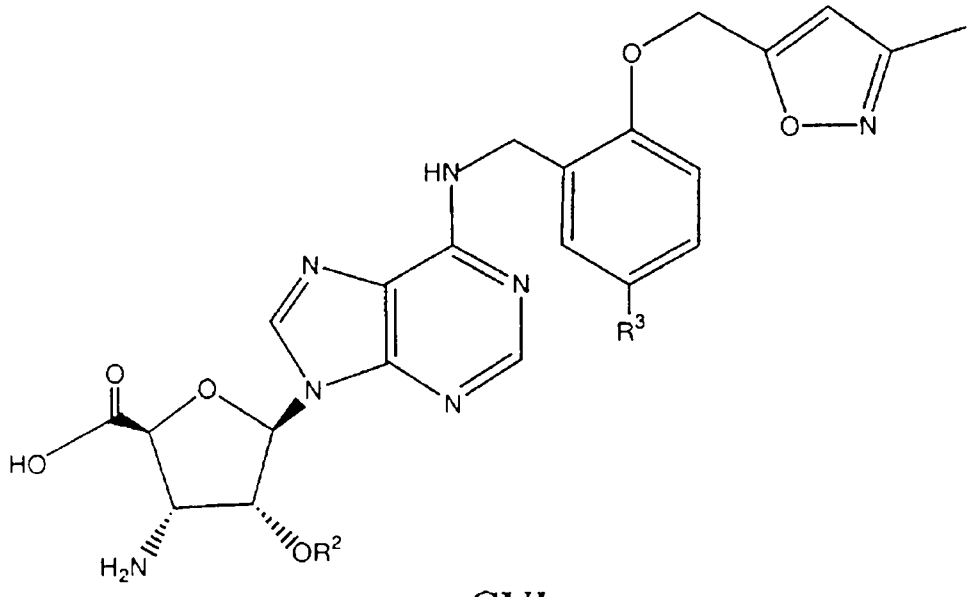
42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en el que R^3 es trifluorometilo.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en el que R^3 es fluoro.

PAT... MORENO ...RID

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en el que R^3 es cloro.

45. Un compuesto que tiene la Fórmula CVI



CVI

en la que R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el que

R^2 es H; y

R^3 es cloro.

PATENTES Y DE MORENO
MADRID

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el que

R^2 es H; y

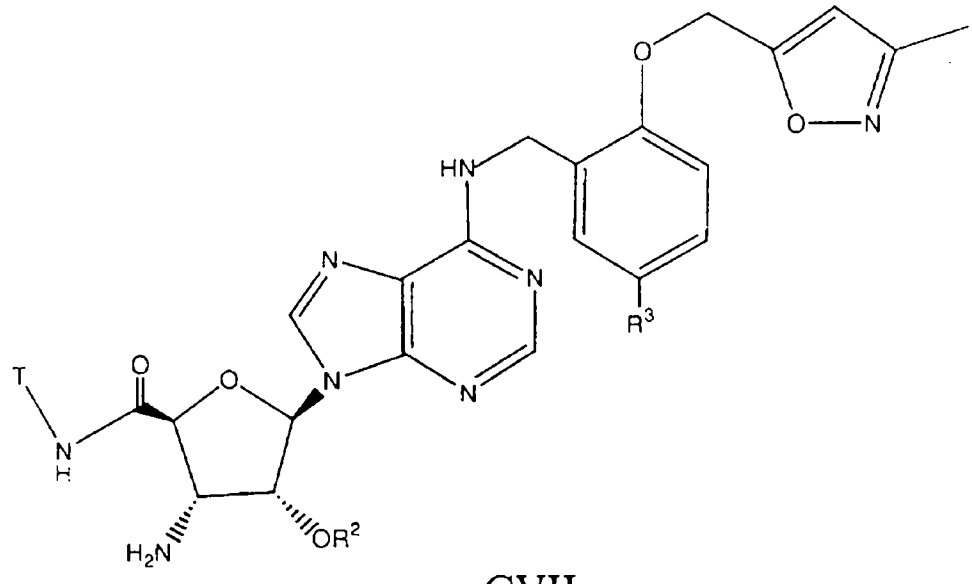
R^3 es fluoro.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el que

R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

49. Un procedimiento para obtener un compuesto de Fórmula CVII



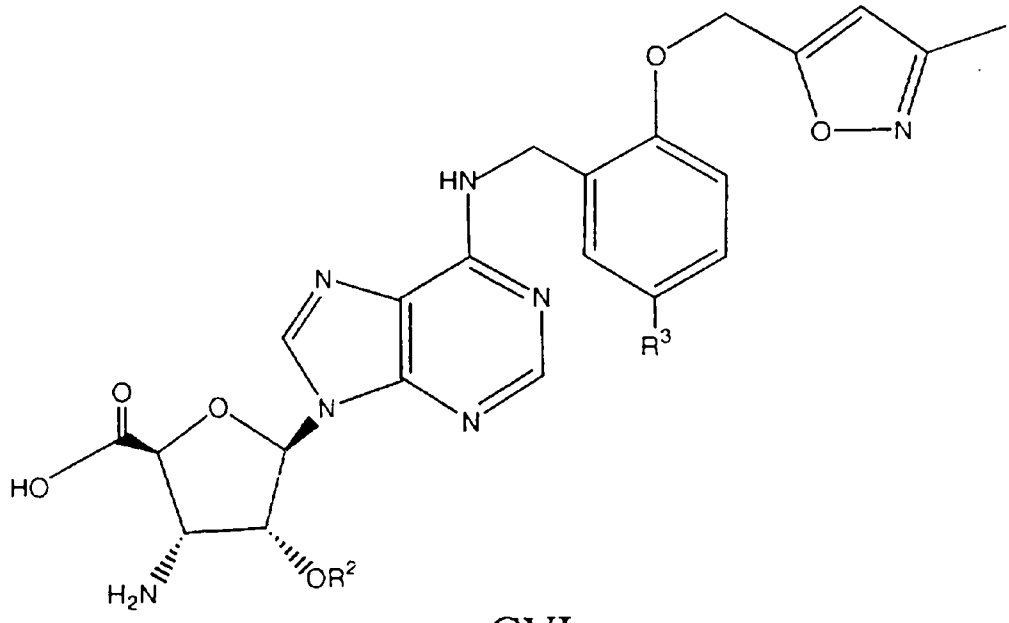
CVII

en la que T es alquilo (C_1-C_4);

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

que comprende acilar una (alquil C_1-C_4)amina con un compuesto de Fórmula CVI



CVI

en la que

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

50. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 49 en el que

R^2 es H o ciclopropilo;

PATENTES Y MARCAS
ADRID

R^3 es fluoro, cloro o trifluorometilo;

y el ácido de Fórmula CVI se esterifica a un éster de alquilo (C_1-C_6) antes de la acilación con la alquil (C_1-C_4)-amina.

51. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 50, en el que el ácido de Fórmula CVI se esterifica con un alcohol en presencia de ácido a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas.

52. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 51, en el que el éster se hace reaccionar con la amina a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente 12 horas en un disolvente alcohólico.

53. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 52, en el que la esterificación se realiza a una temperatura de aproximadamente 50°C y la acilación se produce a una temperatura de aproximadamente 50°C.

54. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 53, en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

PÉREZ-LLORCA ... MADRID Teléf. ...

252

la amina es metilamina;

R^2 es H; y

R^3 es cloro.

55. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 53, en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

56. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 53, en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es H; y

R^3 es trifluorometilo.

57. Un procedimiento para reducir las lesiones tisulares producidas por isquemia o hipoxia, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente

MADRID

aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

58. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 57, en el que el tejido es cardíaco, cerebral, hepático, renal, pulmonar, intestinal, musculoesquelético, esplénico, pancreático, nervioso, de médula espinal, retiniano, la vasculatura o tejido intestinal.

59. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 57, en el que la cantidad del compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

60. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 59, en el que el mamífero es un hombre o una mujer.

61. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido cardíaco.

62. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido cerebral.

63. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de hígado.

MADRID

64. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de riñón.

65. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de pulmón.

66. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de intestino.

67. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de músculo esquelético.

68. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de bazo.

69. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de páncreas.

70. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el tejido es tejido de retina.

71. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra profilácticamente.

72. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60,

PATENTES MARCAS
MADRID

en el que el compuesto se administra antes de una cirugía.

73. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra antes de una cirugía cardíaca.

74. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra antes, durante y después de una cirugía.

75. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra antes, durante y después de una cirugía cardíaca.

76. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra dentro de las veinticuatro horas después de una cirugía.

77. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra dentro de las veinticuatro horas después de una cirugía cardíaca.

78. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que la lesión tisular debida a isquemia o hipoxia es una lesión isquémica o hipóxica y se produce durante un

PIZARRO ... MADRID

transplante de órganos.

79. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 60, en el que el compuesto se administra para prevenir una lesión isquémica de miocardio perioperatoria.

80. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, de un profármaco del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

81. Una composición farmacéutica para la reducción de la lesión tisular producida por isquemia o hipoxia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, de un profármaco del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

82. Una composición farmacéutica de combinación, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o

MADRID

una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa; y

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

83. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 82, en la que el inhibidor de la aldosa reductasa es ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-trifluorometil)-2-benzotiazol]metil]-1-ftalazinaacético.

84. Un procedimiento para la reducción de la lesión tisular producida por isquemia o hipoxia, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

una cantidad de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa;

en el que las cantidades del primer y segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

85. Un procedimiento para la reducción de la lesión tisular producida por isquemia o hipoxia, de acuerdo con la

PATENTES

reivindicación 84, en la que el inhibidor de la aldosa reductasa es ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-trifluorometil)-2-benzotiazol]metil]-1-ftalazinaacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

86. Un estuqche que comprende:

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas, de dosificación.

87. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 86, en el que el inhibidor de la aldosa reductasa es ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-trifluorometil)-2-benzotiazol]metil]-1-ftalazinaacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENTES MORENO
MADRID

88. Una composición farmacéutica de combinación, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa; y

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

89. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 88, en la que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa es [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3S)-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-3-((3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-((R)-hidroxi-dimetilcarbamoil-metil)-2-fenil-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-[(R)-hidroxi-metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-[(R)-hidroxi-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

PATENTES MORENO
ADO
C
Telé
MADRID

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amidadel ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-3-((cis)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amidadel ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-(4-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-((3RS)-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

90. Un procedimiento para reducir las lesiones tisulares producidas por isquemia o hipoxia, que comprende administrar

PATENTES ELZABURU MORENO
ING
C
Telé
MADRID

a un mamífero en necesidad de tal tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

una cantidad de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa;

en el que las cantidades del primer y del segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

91. Un procedimiento para reducir las lesiones tisulares producidas por isquemia de acuerdo con la reivindicación 90, en el que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa es [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3S)-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-bencil-3-((3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-((R)-hidroxi-dimetilcarbamoil-metil)-2-fenil-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-[(R)-hidroxi-metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-[(R)-hidroxi-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-

PATENTAMT

amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amidadel ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-3-((cis)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amidadel ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-(4-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-((3RS)-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

92. Un estuqche que comprende:

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o

PATRICIA ... MORENO
... AN
... 113
... ADRID

de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas, de dosificación

en el que las cantidades del primer y del segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

93. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 92, en el que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa es [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3S)-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-bencil-3-((3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-((R)-hidroxi-dimetilcarbamoil-metil)-2-fenil-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
{(1S)-[(R)-hidroxi-metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
[(1S)-[(R)-hidroxi-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

PATENTES MOLINO MORENO
MADRID

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amidadel ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-3-((cis)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amidadel ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-(4-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-((3RS)-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

94. Una composición farmacéutica de combinación, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

PATENTREGISTRERET

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular; y

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

95. Una composición de acuerdo con la reivindicación 94 en la que el agente cardiovascular es un bloqueante β, un bloqueante de los canales de calcio, un agente que abre los canales de potasio, adenosina, agonistas de adenosina, un inhibidor de ACE, un nitrato, un diurético, un glucósido, un trombolítico, un inhibidor de las plaquetas, aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa, activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas, un inhibidor de NHE-1, antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII), inhibidores de C5a, receptores del complemento solubles de tipo 1 (sCR1) o análogos, inhibidores de la oxidación parcial de ácidos grasos (PFOX) (específicamente ranolazina), activadores de la acetil CoA carboxilasa, inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa, inhibidores de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), inhibidores de nucleósidos de adenosina, agentes

PATENTES MORENO

anti-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores de caspasa), monofosforil lípido A o análogos, activadores/inhibidores de la óxido nítrico sintasa, activadores de la proteína quinasa C (específicamente, proteína quinasa ϵ), inhibidores de poli (ADP ribosa) sintetasa (PARS, PARP), metformin (inhibidores de la gluconeogénesis, sensibilizadores a insulina), inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptores ETA de endotelina, inhibidores de TAFI o moduladores intercambiadores de Na/Ca.

96. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 95, en la que el inhibidor de NHE-1 es

[1-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-7-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-isoquinolil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-

[illegible]RID

carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

1-(5-quinolinil)-5-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-butil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-propil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[illegible]

[1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,5-diclrofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

MORENO

carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina; o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

97. Un procedimiento para reducir las lesiones de los tejidos producidas por isquemia o hipoxia, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

una cantidad de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular

MORENO
MADRID

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos producen un efecto terapéutico.

98. Un procedimiento para reducir las lesiones de los tejidos producidas por isquemia o hipoxia, de acuerdo con la reivindicación 97, en el que el agente cardiovascular es un bloqueante β, un agente que abre los canales de potasio, adenosina, un agonista de adenosina, un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un nitrato, un diurético, un glucósido, un trombolítico, un inhibidor de las plaquetas, aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa, activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas, un inhibidor de NHE-1, antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII), inhibidores de C5a, receptores del complemento solubles de tipo 1 (sCR1) o análogos, inhibidores de la oxidación parcial de ácidos grasos (PFOX) (específicamente ranolazina), activadores de la acetil CoA carboxilasa, inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa, inhibidores de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), inhibidores de nucleósidos de adenosina, agentes anti-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores de caspasa), monofosforil lípido A o análogos, activadores/inhibidores de la óxido nítrico sintasa, activadores de la proteína quinasa C

PATENTES MORENO
Tel

(específicamente, proteína quinasa ϵ), inhibidores de poli (ADP ribosa) sintetasa (PARS, PARP), metformin (inhibidores de la gluconeogénesis, sensibilizadores a insulina), inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptores ETA de endotelina, inhibidores de TAFI o moduladores intercambiadores de Na/Ca.

99. Un estuche que comprende:

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas,

donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

100. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 99, en el que el agente cardiovascular es un bloqueante β, un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un

372

nitrato, un diurético, un glucósido, un trombolítico, un inhibidor de las plaquetas, aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa, activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas o un inhibidor de NHE-1.

101. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

...MENO
...ADRID

RESUMEN

Agonistas de A_3, procedimientos para usar tales agonistas de A_3 y composiciones farmacéuticas que contienen tales agonistas de A_3. Los agonistas de A_3 son útiles para la reducción de lesiones de tejidos producidas por isquemia o hipoxia de los tejidos.

PA 239903

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 27, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/156,828***
FILING DATE: ***September 30, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROV

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number	PC10534ADO	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
DeNinno	Michael	P.	Gales Ferry, CT
Masamune	Hiroko	--	Noank, CT
Scott	Robert	W.	Groton, CT

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ISCHEMIA

CORRESPONDENCE ADDRESS

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Eastern Point Road
Groton

STATE	Connecticut	ZIP CODE	06340	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 209 ☐ Small Entity Statement

☐ Drawing(s) Number of Sheets ___ ☐ Other (specify) _____

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE _____ DATE 9/30/99

TYPED or PRINTED NAME A. Dean Olson REGISTRATION NO. 31,185 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248206389US

dlb/legal/10534provisional app.doc

PC10534ADO

COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ISCHEMIA

BACKGROUND OF INVENTION

This invention relates to adenosine A-3 receptor agonists, pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors to treat for example, ischemia particularly, perioperative myocardial ischemic injury in mammals, including humans.

Mycardial ischemic injury can occur in out-patient as well as in perioperative settings and can lead to the development of sudden death, myocardial infarction or congestive heart failure. There is an unmet medical need to prevent or minimize myocardial ischemic injury, particularly perioperative myocardial infarction. Such a therapy is anticipated to be life-saving and reduce hospitalizations, enhance quality of life and reduce overall health care costs of high risk patients.

Pharmacological cardioprotection would reduce the incidence and progression of myocardial infarction and dysfunction occurring in these surgical settings (perioperatively). In addition to reducing myocardial damage and improving post-ischemic myocardial function in patients with ischemic heart disease, cardioprotection would also decrease the incidence of cardiac morbidity and mortality due to myocardial infarction and dysfunction in patients "at risk" (such as greater than 65 years, exercise intolerant, coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension) that require non-cardiac surgery.

U.S. pat. no. 5,604,210 discloses the use of certain adenosine type compounds for the prevention or treatment of a brain edema, an intracranial hemorrhage and a cerebral infarction.

U.S. pat. no. 5,688,774 discloses A_3 selective agonists, particularly, adenine compounds having selected substituents at the 2, 6 and 9 positions, and related substituted compounds, particularly those containing substituents on the benzyl and/or uronamide groups as agents which activate the A_3 receptor.

U.S. pat. no. 5,773,423 discloses N^6-benzyladenosine-5'-N-uronamide and related substituted compounds, particularly those containing substituents on the benzyl and/or uronamide groups, and modified xanthine ribosides for the activation of the A_3 adenosine receptor.

EXPRESS MAIL NO. EJ248206389US

J. Med. Chem. 1994, 37, 636-646, "Structure-Activity Relationships of N^6-Benzyladenosine-5'-uronamides as A_3-Selective Agonists" discloses the synthesis of adenosine analogues modified at the 5'-position as uronamides and/or as N^6-benzyl derivatives which are potentially useful as pharmacological and biochemical probes for A_3 receptors.

J. Med. Chem. 1995, 38, 1174-1188, "Search for New Purine- and Ribose-Modified Adenosine Analogues as Selective Agonists and Antagonists at Adenosine Receptors", discloses that the binding affinities at rat A_1, A_{2a}, and A_3 adenosine receptors of a wide range of derivatives of adenosine have been determined. In particular, 3'-β-amino compounds were found to have no activity.

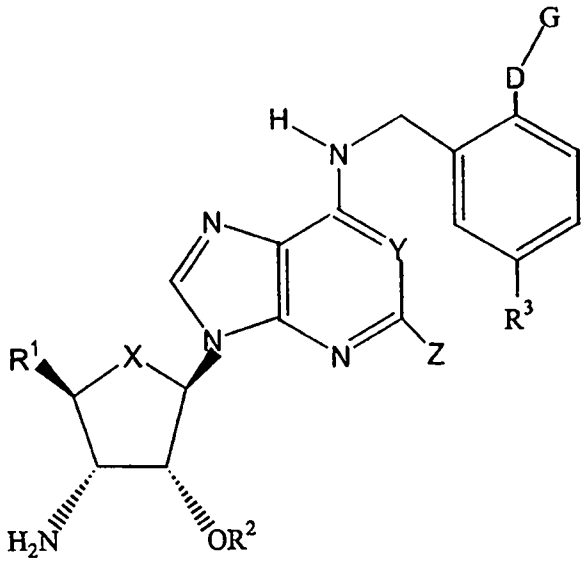
J. Med. Chem. 1995, 38, 1720-1735, "Structure-Activity Relationships of 9-Alkyladenine and Ribose-Modified Adenosine Derivatives at Rat A_3 Adenosine Receptors" discloses the synthesis of 9-alkyladenine derivatives and ribose-modified N^6-benzyladenosine derivatives as leads for the development of antagonists for the rat A_3 adenosine receptor.

U.S. pat. no. 5,817,760 discloses recombinant human adenosine receptors A1, A2a, A2b, and A3 which were prepared by cDNA cloning and polymerase chain reaction techniques. The recombinant adenosine receptors can be utilized in an assay to identify and evaluate entities that bind to or enhance binding to adenosine receptors.

Thus, while there has been some progress in this field of art, there is clearly a need and a continuing search in this field of art for treatments for perioperative myocardial ischemia.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to compounds of Formula I



Formula I

prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and of said prodrug, wherein

X is oxy, methylene or thio;

Y is CH or N;

Z is H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyloxy, trifluoromethyl or halo;

R^1 is hydroxymethyl, (C_1-C_3)alkoxymethyl, (C_3-C_5)cycloalkoxymethyl, carboxy, (C_1-C_3)alkoxycarbonyl, (C_3-C_5)cycloalkoxycarbonyl, 1,1-aminoiminomethyl, 1,1-(mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino)iminomethyl, 1,1-(mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino)iminomethyl, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_6)cycloalkylaminocarbonyl or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl;

R^2 is H, (C_1-C_3)alkyl or (C_3-C_5)cycloalkyl;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is oxy, thio, NH, (C_1-C_6)alkyloxy, (C_1-C_6)alkylthio or (C_1-C_6)alkylamino;

G is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially

saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen; wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, cyano, (C_3-C_5)cycloalkyl, hydroxy or (C_1-C_3)alkoxy or

G is cyano, (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, (C_3-C_5)cycloalkoxycarbonyl, $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$, $C(NH)NR^4R^5$, $C(N(C_1-C_3)alkyl)NR^4R^5$ or $C(N(C_3-C_{10})cycloalkyl)NR^4R^5$;

R^4 is a bond, H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring or a bicyclic ring with optional (C_1-C_3) bridge (e.g., adamantane) optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, said bicyclic ring or bridged bicyclic ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen wherein said (C_1-C_{10})alkyl,(C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or R^4 ring(s) is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl, trifluoromethyl, nitro, cyano, (C_3-C_5)cycloalkyl, hydroxy or (C_1-C_3)alkoxy;

R^5 is a bond, H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_1-C_{10})cycloalkyl; or

R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form a fully saturated or partially unsaturated four to nine membered ring, said ring optionally bridged, optionally having one to three additional heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_6)cycloalkylaminocarbonyl, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylcarbonylamino, (C_3-C_6)cycloalkylcarbonylamino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, N-(C_1-C_4)alkoxycarbonyl-N-(C_1-C_4)alkylamino, (C_1-C_4)sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully

saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, optionally mono- or di-substituted with halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy.

A preferred group of compounds, designated the A Group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein

X is oxy;

Y is N;

Z is H;

R^1 is (C_1-C_6)alkylcarbamoyl;

R^2 is H;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is oxy, thio, (C_1-C_6)alkyloxy or (C_1-C_6)alkylthio;

G is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinazinyl, tetrazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, naphthalenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, benzothiazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the A Group of compounds, designated the B Group, contains those compounds wherein

R^1 is methylcarbamoyl;

R^3 is halo;

D is (C_1-C_6)alkoxy;

G is phenyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl, trifluoromethoxy or (C_1-C_3)alkoxy; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the B Group of compounds, designated the C Group, contains those compounds wherein

D is (C_1-C_2)alkoxy;

G is phenyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_1$-$C_3)$alkoxy; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Especially preferred compounds within the B Group of compounds are compounds wherein

a. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is phenyl,

b. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 3-furanyl,

c. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 2-furanyl,

d. R^3 is chloro,

D is methyleneoxy; and

G is 2-thiazolyl,

e. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 5-(3-methylisoxazolyl); and the pharmaceuticallyl acceptable salts of said compounds.

Especially preferred compounds of this invention are the compounds (2S,3S,4R,5R)3-amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-amino-5-{6-[5-chloro-2-(furan-3-ylmethoxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-amino-5-{6-[5-chloro-2-(furan-2-ylmethoxy)benzylamino] purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-amino-5-{6-[5-chloro-2-(thiazol-2-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-amino-5-{6-[5-chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-

carboxylic acid methylamide, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

A preferred group of compounds, designated the D Group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein

X is oxy;

Y is N;

Z is H;

R^1 is $(C_1\text{-}C_6)$alkylcarbamoyl;

R^2 is H;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is $(C_1\text{-}C_6)$alkyloxy or $(C_1\text{-}C_6)$alkylthio;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form a fully saturated four to nine membered ring, optionally having one to three additional heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-$(C_1\text{-}C_4)$alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, N-$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-N-$(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino, mono-N- or di-N,N-$(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylamino or N-$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-N-$(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylamino, formylamino, $(C_1\text{-}C_4)$alkylformylamino, $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylformylamino, sulfamoyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonylamino, $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylsulfonylamino or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A preferred group of compounds which is preferred among the D Group of compounds, designated the E Group, contains those compounds wherein

R^1 is methylcarbamoyl;

R^3 is halo;

D is (C_1-C_2)alkoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl or pyrrolidinyl said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylformylamino, (C_3-C_5)cycloalkylformylamino, sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or

a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A preferred group of compounds which is preferred among the E Group of compounds, designated the F Group, contains those compounds wherein

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl said ring optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy, oxo,(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Especially preferred compounds within the F Group of compounds are compounds wherein

a. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperazinyl substituted in the four position with methyl,

b. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperazinyl,

c. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl substituted in the four position with N,N-dimethylamino,

d. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl substituted in the four position with piperidin-1-yl,

e. R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl substituted in the four position with methylamino, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

A preferred group of compounds, designated the G Group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein

X is oxy;

Y is N;

Z is H;

R^1 is $(C_1\text{-}C_6)$alkylcarbamoyl;

R^2 is H;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is (C_1-C_6)alkyloxy or (C_1-C_6)alkylthio;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$;

R^4 is H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

R^5 is H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_1-C_{10})cycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the G Group of compounds, designated the H Group, contains those compounds wherein

R^1 is methylcarbamoyl;

R^3 is halo;

D is (C_1-C_2)alkoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$;

R^4 is H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

R^5 is H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_1-C_{10})cycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the H Group of compounds, designated the I Group, contains those compounds wherein

G is $C(O)NR^4R^5$;

R^4 is H, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy or (C_3-C_{10})cycloalkoxy;

R^5 is H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_3-C_{10})cycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

An especially preferred compound within the I Group of compounds is the compound wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

R^4 is H;

R^5 is H; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A preferred group of compounds, designated the J Group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein

D is oxy, thio, $(C_1$-$C_6)$alkyloxy or $(C_1$-$C_6)$alkylthio;

G is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinazinyl, tetrazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, naphthalenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, benzothiazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_1$-$C_3)$alkoxy; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the J Group of compounds, designated the K Group, contains those compounds wherein

D is $(C_1$-$C_6)$alkoxy;

G is phenyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_1$-$C_3)$alkoxy; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A preferred group of compounds, designated the L Group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein

D is $(C_1$-$C_6)$alkyloxy or $(C_1$-$C_6)$alkylthio;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form a fully saturated four to nine membered ring, optionally having one to three additional heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_4)$alkyl-N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylamino, mono-N- or di-

N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylformylamino, (C_3-C_5)cycloalkylformylamino, sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the L Group of compounds, designated the M Group, contains those compounds wherein

D is (C_1-C_2)alkoxy;

G is C(O)NR^4R^5 or C(S)NR^4R^5;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl or pyrrolidinyl said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylformylamino, (C_3-C_5)cycloalkylformylamino, sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the M Group of compounds, designated the N Group, contains those compounds wherein

G is C(O)NR^4R^5;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl

said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A preferred group of compounds, designated the O Group, contains those compounds having the Formula I as shown above wherein

D is (C_1-C_6)alkyloxy or (C_1-C_6)alkylthio;

G is C(O)NR^4R^5 or C(S)NR^4R^5;

R^4 is H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

R^5 is H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_1-C_{10})cycloalkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

A group of compounds which is preferred among the O Group of compounds, designated the P Group, contains those compounds wherein

D is (C_1-C_2)alkoxy;

R^4 is H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

R^5 is H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_1-C_{10})cycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

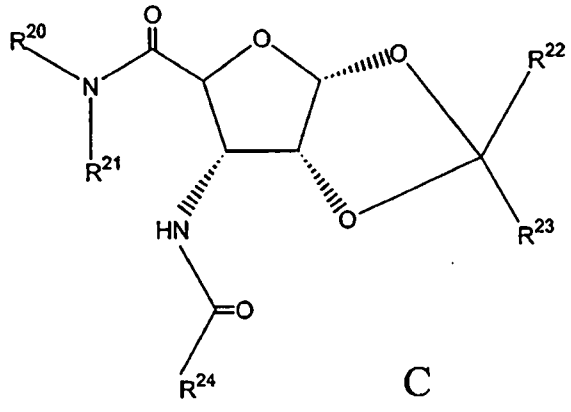
A group of compounds which is preferred among the P Group of compounds, designated the Q Group, contains those compounds wherein

G is C(O)NR^4R^5;

R^4 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy or $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy;

R^5 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl or $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Another aspect of this invention is directed to compounds having the Formula C



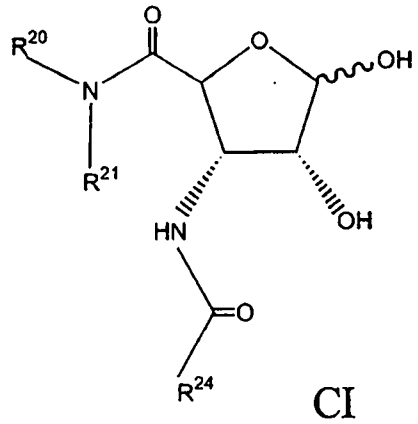
C

wherein R^{20} and R^{21} are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, H, phenyl, phenyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl or are joined together to form a piperidinyl, pyrrolidinyl or morpholinyl ring;

R^{22} and R^{23} are each independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or are joined together to form a 5-6 membered carbocyclic ring; and

R^{24} is $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, phenyl or phenyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, said phenyl or phenyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl optionally mono-, di, or tri-substituted independently on the phenyl moiety with nitro, halo or trifluoromethyl.

Another aspect of this invention is directed to compounds having the Formula CI

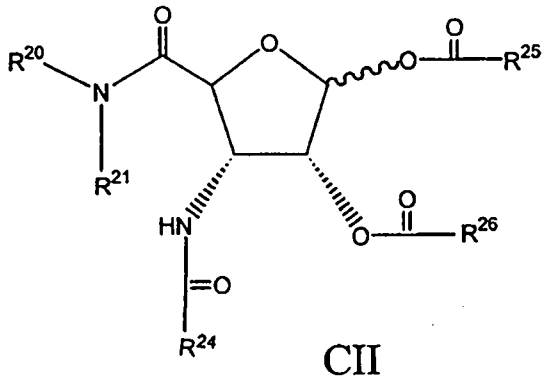


CI

wherein R^{20} and R^{21} are each independently (C_1-C_4)alkyl, H, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl or are joined together to form a piperidinyl, pyrrolidinyl or morpholinyl ring; and

R^{24} is (C_1-C_4)alkyl, phenyl or phenyl (C_1-C_4)alkyl, said phenyl or phenyl(C_1-C_4)alkyl optionally mono-, di, or tri-substituted independently on the phenyl moiety with nitro, halo or trifluoromethyl.

Another aspect of this invention is directed to compounds having the Formula CII



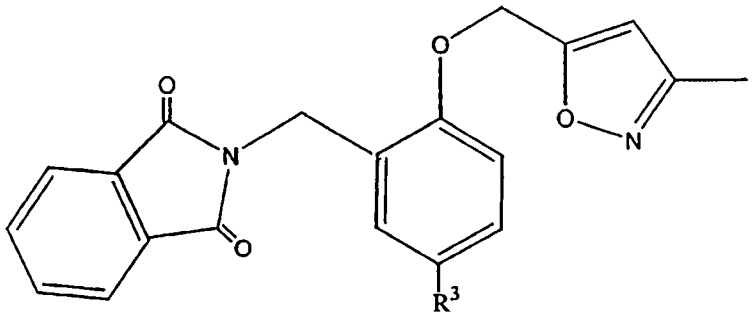
CII

wherein R^{20} and R^{21} are each independently (C_1-C_4)alkyl, H, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl or are joined together to form a piperidinyl, pyrrolidinyl or morpholinyl ring;

R^{24} is (C_1-C_4)alkyl, phenyl or phenyl (C_1-C_4)alkyl, said phenyl or phenyl(C_1-C_4)alkyl optionally mono-, di, or tri-substituted independently on the phenyl moiety with nitro, halo or trifluoromethyl; and

R^{25} and R^{26} are each independently (C_1-C_4)alkyl or phenyl.

Another aspect of this invention is directed to compounds having the Formula CIII



CIII

wherein R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

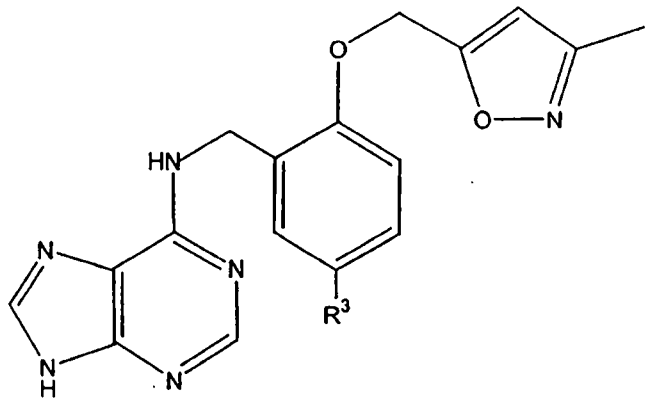
Especially preferred compounds having Formula CIII as shown above are compounds wherein

a. R^3 is trifluoromethyl;

b. R^3 is fluoro; and

c. R^3 is chloro.

Another aspect of this invention is directed to compounds having Formula CIV



CIV

wherein R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

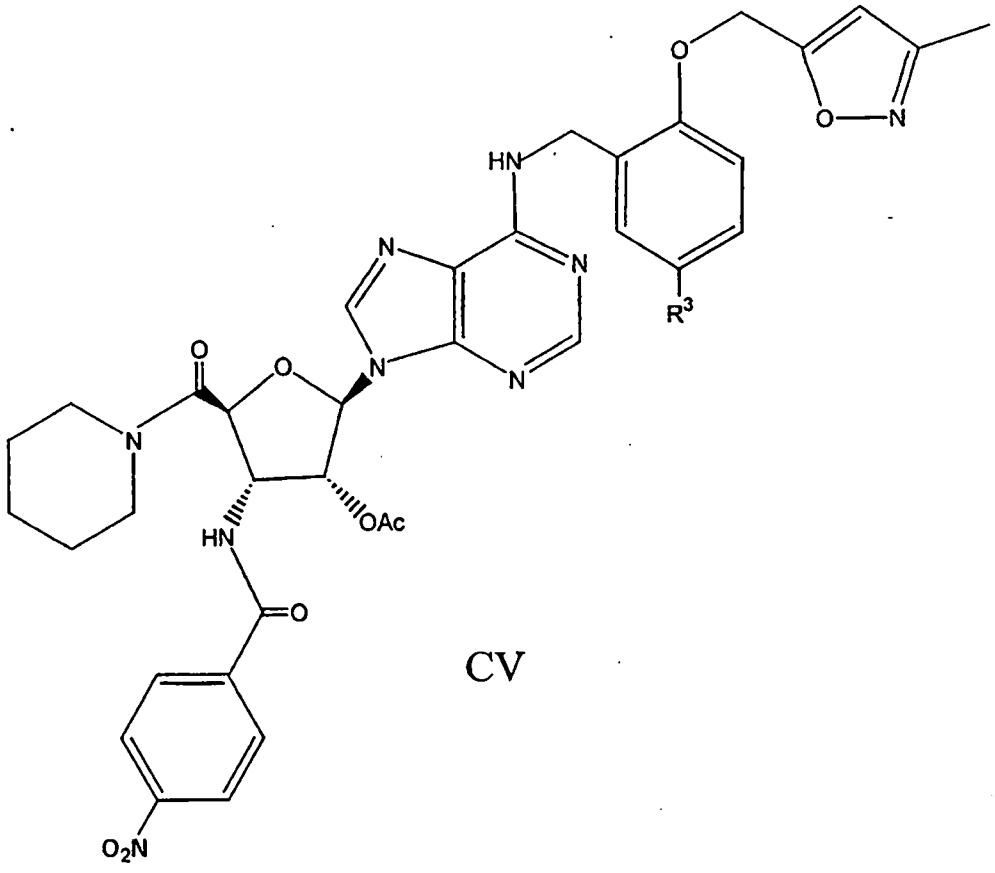
Especially preferred compounds having Formula CIV as shown above are compounds wherein

a. R^3 is trifluoromethyl;

b. R^3 is fluoro; and

c. R^3 is chloro.

Another aspect of this invention is directed to compounds having the Formula CV



CV

wherein R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

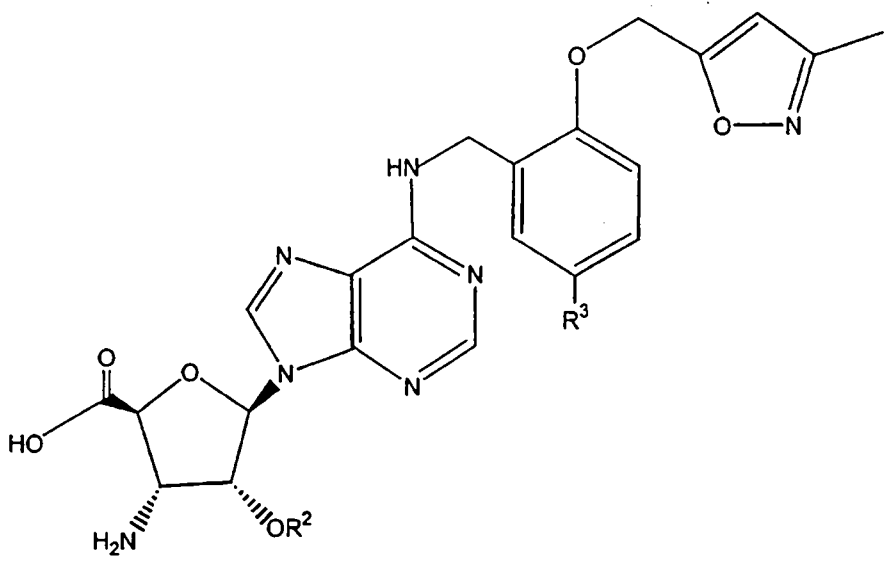
Especially preferred compounds having Formula CV as shown above are compounds wherein

a. R^3 is trifluoromethyl;

b. R^3 is fluoro; and

c. R^3 is chloro.

Another aspect of this invention is directed to compounds having the Formula CVI



CVI

wherein R^2 is H, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl or $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkyl; and

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

Especially preferred compounds having Formula CVI as shown above are compounds wherein

a. R^2 is H; and

R^3 is chloro,

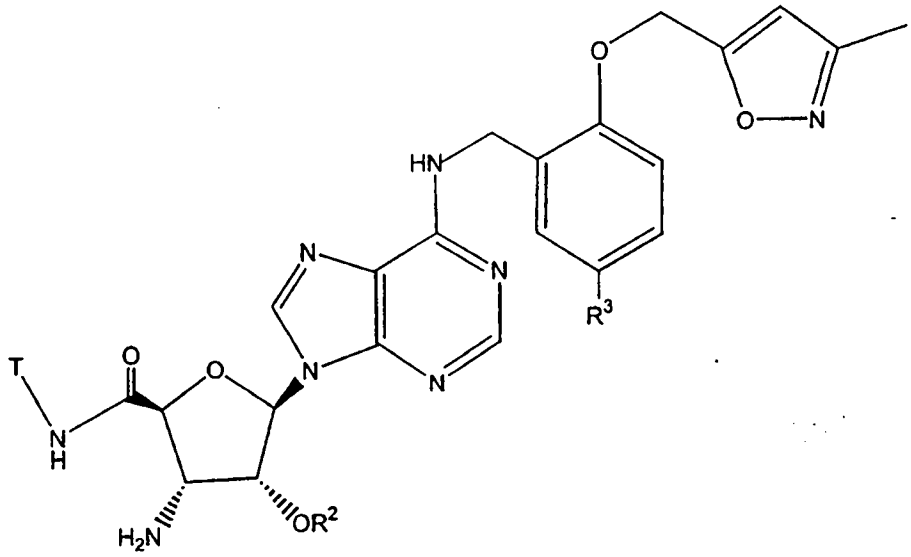
b. R^2 is H; and

R^3 is fluoro,

c. R^2 is cyclopropyl; and

R^3 is fluoro.

Another aspect of this invention is directed to a method of making a compound of Formula CVII



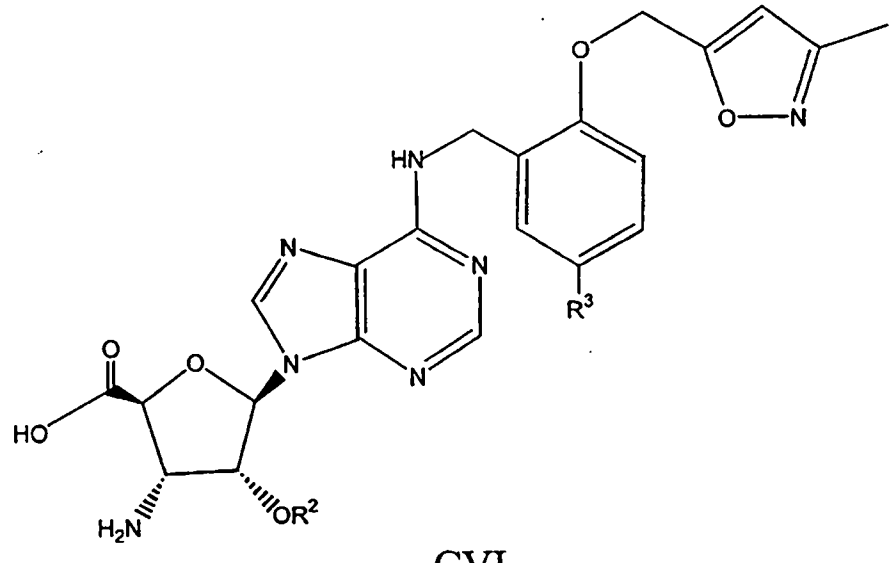
CVII

wherein T is $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^2 is H, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl or $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkyl; and

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

comprising acylating a $(C_1\text{-}C_4$alkyl)amine with a Formula CVI compound.



CVI

wherein

397

R^2 is H, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_3$-$C_5)$cycloalkyl; and

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

A preferred aspect of the above method is wherein

R^2 is H or cyclopropyl;

R^3 is fluoro, chloro or trifluoromethyl;

and the Formula CVI acid is esterified to a $(C_1$-$C_6)$alkyl ester prior to acylation with the $(C_1$-$C_4)$alkylamine.

An especially preferred aspect of the immediately preceding method is wherein the Formula CVI acid is esterified with an alcohol in the presence of acid at a temperature of ambient to reflux for a period of about 1 hour to about 12 hours.

An especially preferred aspect of the immediately preceding method, is wherein the ester is reacted with the amine at a temperature of about ambient to reflux for about one to about 12 hours in an alcohol solvent.

An especially preferred aspect of the immediately preceding method designated the X method is, wherein the esterification occurs at a temperature of about 50°C and the acylation occurs at a temperature of about 50°C.

An especially preferred aspect of the X method is wherein

the alcohol is methanol;

the acid is HCl;

the amine is methylamine;

R^2 is H; and

R^3 is chloro.

An especially preferred aspect of the X method is wherein

the alcohol is methanol;

the acid is HCl;

the amine is methylamine;

R^2 is cyclopropyl; and

R^3 is fluoro.

An especially preferred aspect of the X method is wherein

the alcohol is methanol;

the acid is HCl;

the amine is methylamine;

R^2 is H; and

R^3 is trifluoromethyl.

Another aspect of this invention are methods of treating a mammal (e.g., human) having a disease or condition mediated by an A_3 adenosine receptor by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug to the mammal.

Another aspect of this invention is directed to methods of reducing tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) resulting from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Preferred ischemic/hypoxic tissues taken individually or as a group are wherein the ischemic/hypoxic tissue is cardiac, brain, liver, kidney, lung, gut, skeletal muscle, spleen, pancreas, nerve, spinal cord, retina tissue, the vasculature, or intestinal tissue.

An especially preferred ischemic/hypoxic tissue is cardiac tissue.

It is especially preferred that the compounds are administered to prevent perioperative myocardial ischemic injury.

Preferably, the compounds of this invention are administered prophylactically.

The ischemic/hypoxic damage may occur during organ transplantation.

Preferably, the compounds of this invention are administered prior to, during or shortly after, cardiac surgery or non-cardiac surgery (e.g., a three to four day infusion).

In one aspect of this invention a compound of Formula I is administered locally.

A preferred dosage is about 0.001 to 100 mg/kg/day of the Formula I compound, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug. An especially preferred dosage is about 0.01 to 50 mg/kg/day of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods of reducing myocardial tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) during surgery (e.g., coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries, vascular surgeries, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or any percutaneous transluminal coronary intervention (PTCI), organ transplantation, or other non-cardiac surgeries) comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods of reducing myocardial tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) in patients presenting with ongoing cardiac (acute coronary syndromes, e.g., myocardial infarction or unstable angina) or cerebral ischemic events (e.g., stroke) comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to chronic methods of reducing myocardial tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) in a patient with diagnosed coronary heart disease (e.g., previous myocardial infarction or unstable angina) or patients who are at high risk for myocardial infarction (e.g.,age > 65 and two or more risk factors for coronary heart disease) comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods of preventing ischemic/hypoxic damage comprising the chronic oral administration to a mammal in need of such treatment of a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug of said compound, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating cardiovascular diseases comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a

prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating arteriosclerosis comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating arrhythmia comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating angina pectoris comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating cardiac hypertrophy comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating renal diseases comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating diabetic complications comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating restenosis comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating organ hypertrophies or hyperplasias comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a

prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating septic shock and other inflammatory diseases (septicemia, endotoxcemia) comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating cerebro ischemic disorders comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating myocardial stunning comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating myocardial dysfunction comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating cerebrovascular diseases comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

Another aspect of this invention is directed to methods for treating organ hypertrophies or hyperplasias comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions which comprise a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug

thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the reduction of tissue damage resulting from ischemia or hypoxia which comprise a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to a kit for use by a consumer having or at risk of having a disease or condition resulting from, for example, ischemia or hypoxia which may be ameliorated by an A_3 agonist. The kit comprises a) a suitable dosage form such as an injectable parenteral solution particularly adapted for intravenous or intramuscular injection comprising a compound of Formula I; and b) instructions describing a method of using the dosage form to reduce tissue damage resulting from ischemia or hypoxia.

In the above pharmaceutical compositions and methods, preferred Formula I compounds include the preferred groups of compounds described above labeled as Group A-to Group Q.

Yet another aspect of this invention are combinations of a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and other compounds as described below.

This invention is also directed to a pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound Formula I of a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

a second compound, said second compound being a cardiovascular agent ; and, optionally,

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

Another aspect of this invention are methods of reducing tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) resulting from or which could result from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human)

403

a. a first compound, said first compound being a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug; and

b. a second compound, said second compound being a cardiovascular agent

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

Another aspect of this invention are kits comprising:

a. a compound of Formula I, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. a cardiovascular agent and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

In the above combination compositions, combination methods and kits, preferably the cardiovascular agents and salts thereof (e.g., agents having a cardiovascular effect) are, for example, β-blockers (e.g., acebutolol, atenolol, bopindolol, labetolol, mepindolol, nadolol, oxprenol, pindolol, propranolol, sotalol), calcium channel blockers (e.g., amlodipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, verapamil), potassium channel openers, adenosine, adenosine agonists, sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitors, ACE inhibitors (e.g., captopril, enalapril), nitrates (e.g., isosorbide dinitrate, isosorbide 5-mononitrate, glyceryl trinitrate), diuretics (e.g., hydrochlorothiazide, indapamide, piretanide, xipamide), glycosides (e.g., digoxin, metildigoxin), thrombolytics (e.g. tPA), platelet inhibitors (e.g., reopro), aspirin, dipyridamol, potassium chloride, clonidine, prazosin, pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors (e.g., dichloroacetate), pyruvate dehydrogenase complex activators, biguanides (e.g., metformin) or other adenosine A_3 receptor agonists. Other cardiovascular agents include angiotensin II (AII) receptor antagonists, C5a inhibitors, soluble complement receptor type 1 (sCR1) or analogues, partial fatty acid oxidation (PFOX) inhibitors (specifically, ranolazine), acetyl CoA carboxylase activators, malonyl CoA decarboxylase inhibitors, 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibitors, adenosine nucleoside

inhibitors, anti-apoptotic agents (e.g., caspase inhibitors), monophosphoryl lipid A or analogues, nitric oxide synthase activators/inhibitors, protein kinase C activators (specifically, protein kinase ε), protein kinase delta inhibitor, poly (ADP ribose) synthetase (PARS, PARP) inhibitors, metformin (gluconeogenesis inhibitors, insulin sensitizers), endothelin converting enzyme (ECE) inhibitors, endothelin ETA receptor antagonists, (thrombin activated fibrinolytic inhibitor) TAFI inhibitors and Na/Ca exchanger modulators.

Especially preferred NHE-1 inhibitors are [1-(8-bromoquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(6-chloroquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(indazol-7-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(1-isoquinolyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(4-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(quinolin-8-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
1-(5-quinolinyl)-5-*n*-propyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(5-quinolinyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-ethyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(3-chloroindazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(5-quinolinyl)-5-butyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-propyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-isopropyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-4-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

105

[1-(2-trifluoromethyl-4-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-bromophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-4-methylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2,5-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2,3-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-aminocarbonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-aminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-fluoro-6-trifluoromethylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-dimethylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-methyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; and
pharmaceutically acceptable salts thereof.

In the above combination compositions, combination methods and kits preferred Formula I compounds include the preferred groups of compounds described above labeled as Group A to Group Q.

406

This invention is also directed to a pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a Formula I compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

a second compound, said second compound being a glycogen phosphorylase inhibitor; and, optionally,

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

Another aspect of this invention are methods of reducing tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) resulting from or which could result from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human)

a. a first compound, said first compound being a Formula I compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug; and

b. a second compound, said second compound being a glycogen phosphorylase inhibitor

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

Another aspect of this invention are kits comprising:

a. a Formula I compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. a glycogen phosphorylase inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

In the above combination compositions, combination methods and kits preferred Formula I compounds include the preferred groups of compounds described above labeled as Group A to Group Q.

In the above combination compositions, combination methods and kits preferred glycogen phosphorylase inhibitors are

107

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide,

5,6-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid {(1S)-[(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-ethyl}-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid {(1S)-[(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-ethyl}-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-{(R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-2-phenyl-ethyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid {(1S)-[(R)-hydroxy-(methyl-pyridin-2-yl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-ethyl}-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-{(R)-hydroxy-[methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-carbamoyl]-methyl}-2-phenyl-ethyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amide hydrochloride,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-isoxazolidin-2-yl-3-oxo-propyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-[1,2]oxazinan-2-yl-3-oxo-propyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

408

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid (2-oxo-2-thiazolidin-3-yl-ethyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(4-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(2-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-Chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide or

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(4-hydroxyimino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide.

This invention is also directed to a pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a Formula I compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor; and, optionally,

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

409

Another aspect of this invention are methods of reducing tissue damage (e.g., substantially preventing tissue damage, inducing tissue protection) resulting from or which could result from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal (e.g., a female or male human)

a. a first compound, said first compound being a Formula I compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug; and

b. a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

Another aspect of this invention are kits comprising:

a. a Formula I compound, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. an aldose reductase inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

In the above combination compositions, combination methods and kits preferred Formula I compounds include the preferred groups of compounds described above labeled as Group A to Group Q.

In the above combination compositions, combination methods and kits a preferred aldose reductase inhibitor is zopolrestat: 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-.

In the methods of treatment as applied to the combinations described above the following are preferred administration routes, modes, etc.

Preferred ischemic or hypoxic tissues taken individually or as a group are wherein the ischemic/hypoxic tissue is cardiac, brain, liver, kidney, lung, gut, skeletal muscle, spleen, pancreas, nerve, spinal cord, retina tissue, the vasculature, or intestinal tissue.

An especially preferred ischemic or hypoxic tissue is cardiac tissue.

It is especially preferred that the combinations are administered to prevent perioperative myocardial ischemic injury.

Preferably, the combinations of this invention are administered prophylactically.

The ischemic/hypoxic damage may occur during organ transplantation.

Preferably, the combinations of this invention are administered prior to, during and/or shortly after, cardiac surgery or non-cardiac surgery.

In one aspect of this invention the combinations are administered locally.

In one aspect of this inventor myocardial tissue damage is reduced during or after surgery.

In another aspect of this inventor myocardial tissue damage is reduced in patients presenting with ongoing cardiac or cerebral ischemic events.

In yet another aspect of this inventor myocardial tissue damage is reduced by chronic administration of the above combinations in a patient with diagnosed coronary heart disease.

The term "reduction" is intended to include partial prevention or prevention which, although greater than that which would result from taking no compound or from taking a placebo, is less than 100% in addition to substantially total prevention.

The term "damage resulting from ischemia or hypoxia " as employed herein refers to conditions directly associated with reduced blood flow or oxygen delivery to tissue, for example due to a clot or obstruction of blood vessels which supply blood to the subject tissue and which result, inter alia, in lowered oxygen transport to such tissue, impaired tissue performance, tissue dysfunction and/or necrosis and/or apoptosis. Alternatively, where blood flow or organ perfusion may be quantitatively adequate, the oxygen carrying capacity of the blood or organ perfusion medium may be reduced, e.g., in hypoxic environment, such that oxygen supply to the tissue is lowered, and impaired tissue performance, tissue dysfunction, and/or tissue necrosis and/or apoptosis ensues.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which, following administration, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form).

Exemplary five to six membered aromatic rings optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur are phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl.

Exemplary partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered rings optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen are cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and phenyl. Further exemplary five membered rings are furyl, thienyl, pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadizaolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-trizaolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl and 1,3-oxathiolyl.

Further exemplary six membered rings are 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-oxathiazinyl and 1,4,2-oxadiazinyl.

Further exemplary seven membered rings are azepinyl, oxepinyl, thiepinyl and 1,2,4-diazepinyl.

Further exemplary eight membered rings are cyclooctyl, cyclooctenyl and cyclooctadienyl.

Exemplary bicyclic rings consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five and/or six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen are indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, cyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl, benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, indenyl, isoindenyl, naphthyl, tetralinyl, decalinyl, 2H-1-benzopyranyl, pyrido(3,4-b)-pyridinyl, pyrido(3,2-b)-pyridinyl, pyrido(4,3-b)-pyridinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 4H-3,1-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl and 4H-1,4-benzoxazinyl.

By alkylene is meant saturated hydrocarbon (straight chain or branched) wherein a hydrogen atom is removed from each of the terminal carbons. Exemplary of such groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene). Of course, such linking moleties may also be referred to as the substituent without the "ene" suffix (e.g., methyl) as is commonly done by those skilled in the art, and still refer to a linking group.

By halo is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro.

By alkyl is meant straight chain saturated hydrocarbon or branched saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, isohexyl, heptyl and octyl.

By alkoxy is meant straight chain saturated alkyl or branched saturated alkyl bonded through an oxygen. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, tertiary pentoxy, hexoxy, isohexoxy, heptoxy and octoxy .

As used herein the term mono-N- or di-N,N-(C_1-C_x)alkyl... refers to the (C_1-C_x)alkyl moiety taken independently when it is di-N,N-(C_1-C_x)alkyl...(x refers to integers).

4/13

It is to be understood that if a carbocyclic or heterocyclic moiety may be bonded or otherwise attached to a designated substrate through differing ring atoms without denoting a specific point of attachment, then all possible points are intended, whether through a carbon atom or, for example, a trivalent nitrogen atom. For example, the term "pyridyl" means 2-, 3-, or 4-pyridyl, the term "thienyl" means 2-, or 3-thienyl, and so forth.

The expression "pharmaceutically-acceptable salt" refers to nontoxic anionic salts containing anions such as (but not limited to) chloride, bromide, iodide, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, maleate, fumarate, oxalate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, methanesulfonate and 4-toluene-sulfonate. Where more than one basic moiety exists the expression includes multiple salts (e.g., di-salt). The expression also refers to nontoxic cationic salts such as (but not limited to) sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or protonated benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, meglamine (N-methyl-glucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), piperazine or tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol).

As used herein, the expressions "reaction-inert solvent" and "inert solvent" refers to a solvent or mixture of solvents which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms which may be in a particular stereochemical or geometric configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates of the compounds of this invention are also included.

DMF means N,N-dimethylformamide. DMSO means dimethyl sulfoxide. THF means tetrahydrofuran.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C,

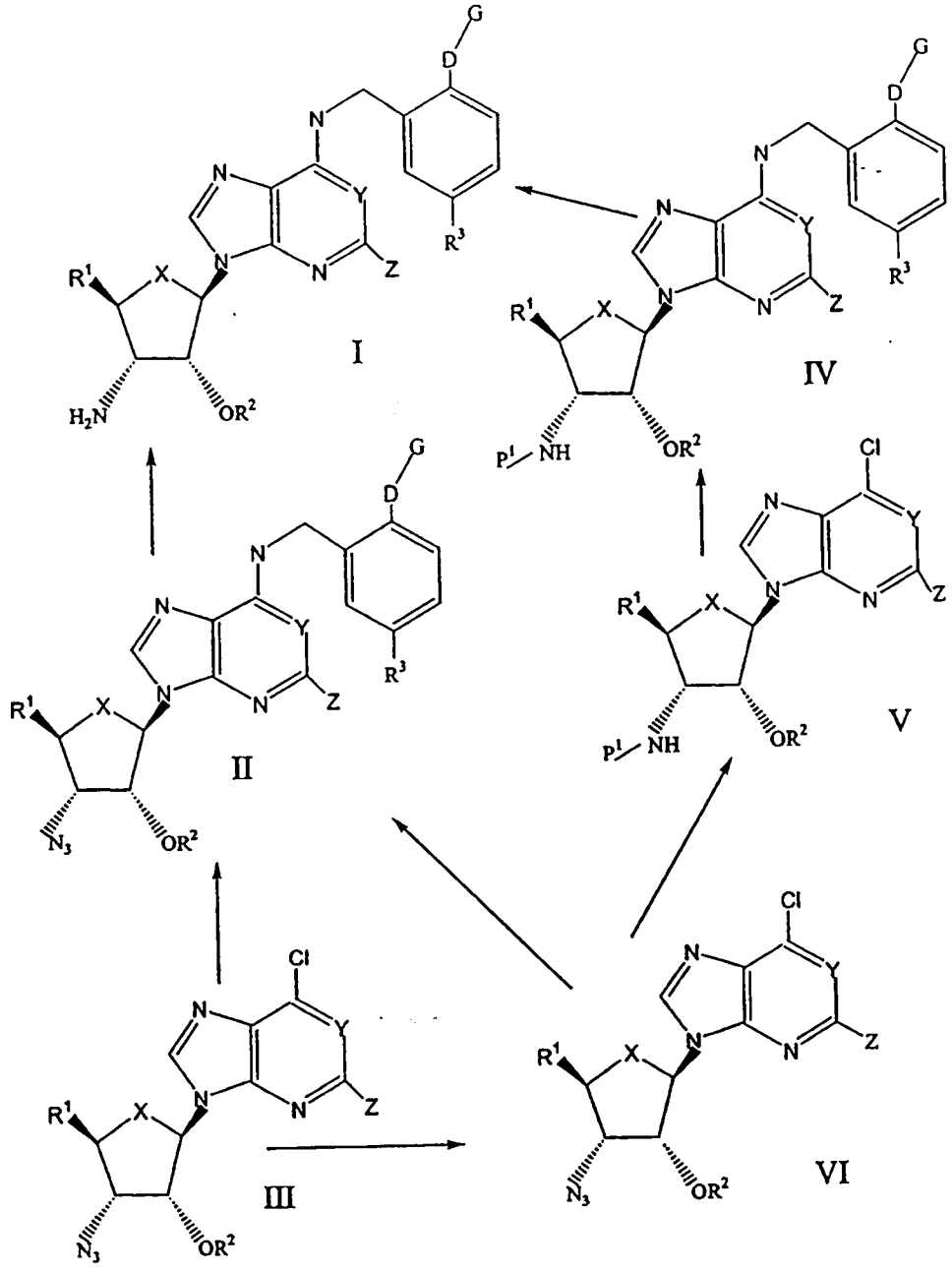
^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

Other features and advantages will be apparent from this description and claims which describe the invention.

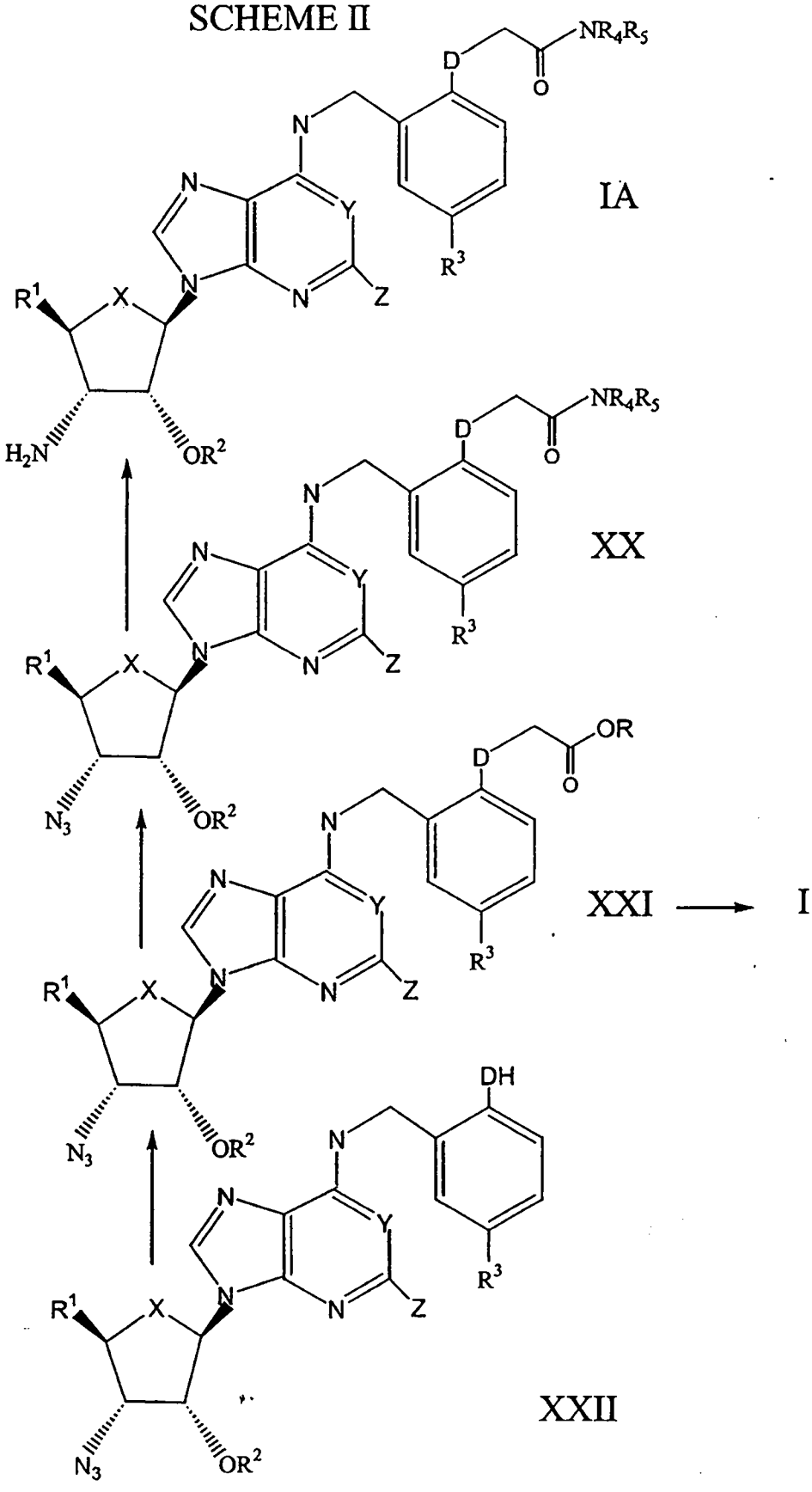
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In general the compounds of this invention can be made by processes which include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of this invention are provided as further features of the invention and are illustrated by the following reaction schemes. Other processes are described in the experimental section.

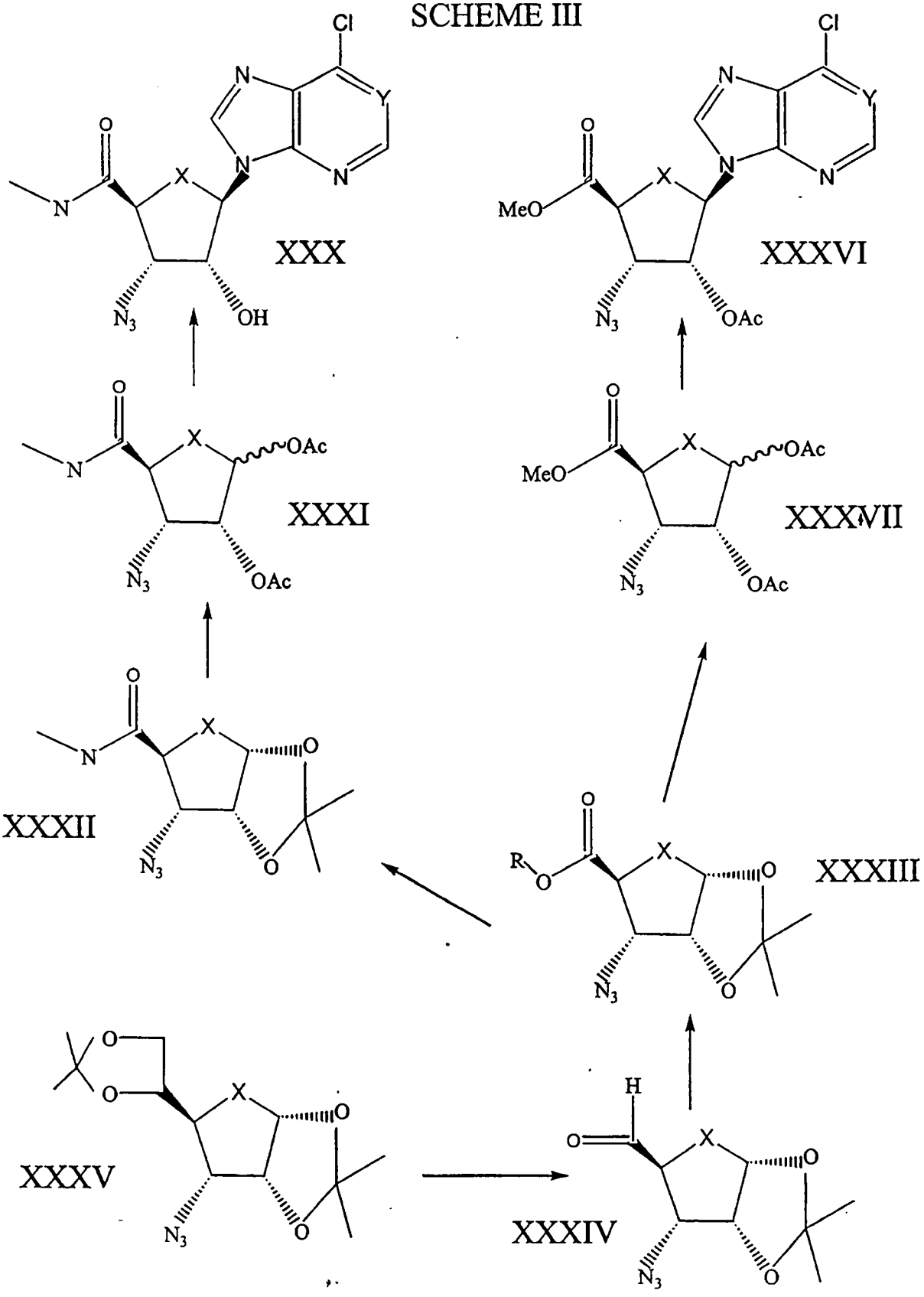
SCHEME I



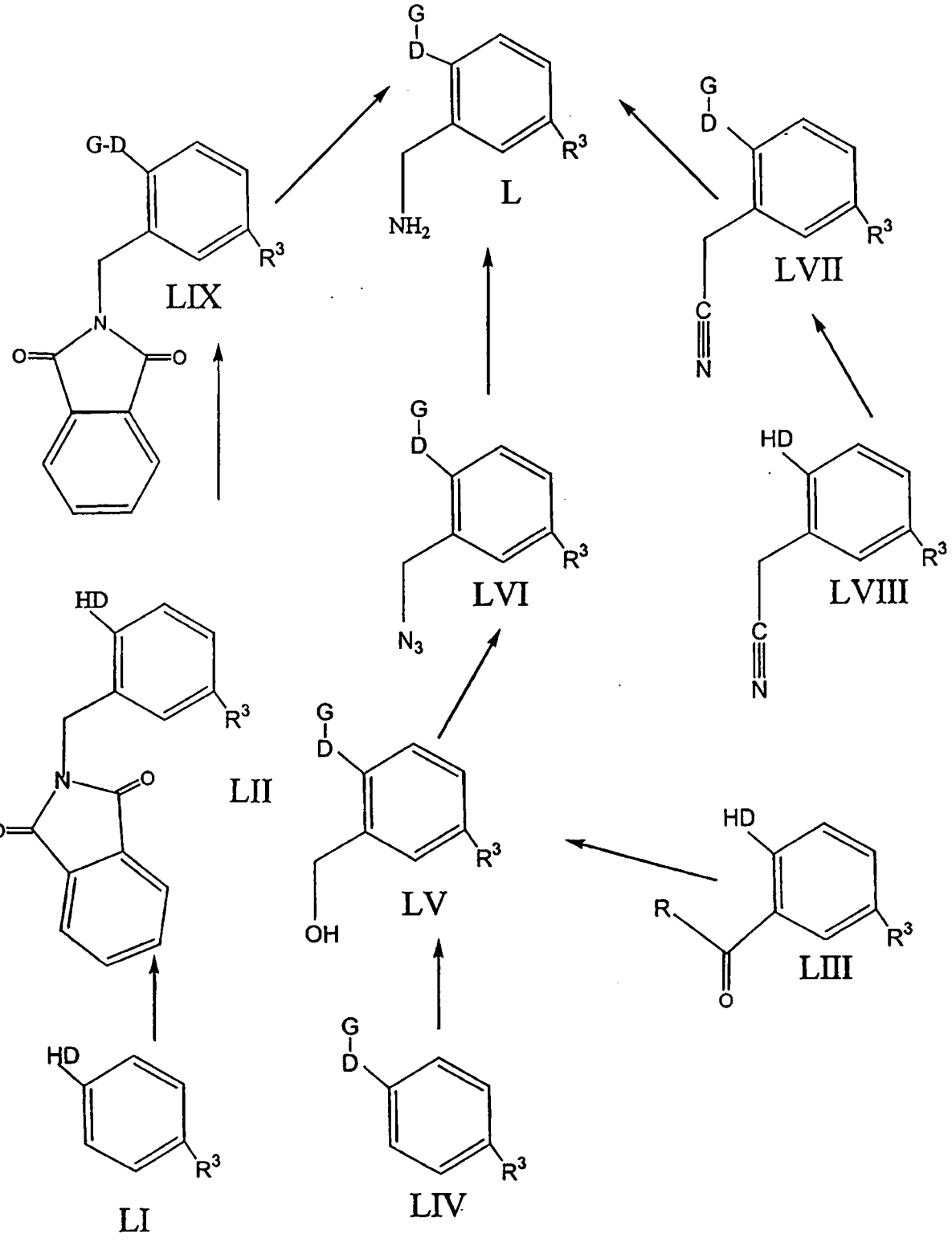
SCHEME II



SCHEME III


Cl
N
Y
O
X
N
N
N
N3
OH
XXX
MeO
OAc
XXXVI
XXXI
XXXVII
XXXII
R
XXXIII
XXXV
H
XXXIV

SCHEME IV


G
D
R3
NH2
L
G-D
LIX
N
O
O
LVII
C
N
HD
LVI
N3
LVIII
LII
LV
OH
LIII
R
LI
LIV

In general, the compounds of this invention can be made by coupling the desired chloropurine riboside and benzyl amine followed by azide reduction. The following text which is keyed to the above SCHEMES, provides a more detailed description.

According to reaction SCHEME I, the desired Formula I compounds wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D and G are as defined above may be prepared by reduction of the azide in the corresponding Formula II compound. Typically the reduction is accomplished by combining the Formula II compound with a trialkyl or triaryl phosphine, preferably triphenyl phosphine, in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, at temperatures of about 0°C to about 65°C, typically at ambient temperature, for about thirty minutes to about two hours. The reaction is then treated with a base, preferably an amine base, most preferably ammonium hydroxide for about six hours to about forty-eight hours at a temperature of about 0°C to about 65°C, preferably at ambient temperature.

The desired Formula II compound wherein R^2, R^3, X, Y, Z, D and G are as defined above and R^1 is an ester may be prepared from the appropriate Formula III compound and benzyl amine derivative (wherein R^3, D and G are as defined above). Typically, the condensation reaction is run in a polar solvent, such as ethanol, in the presence of a base, preferably an amine base, most preferably triethylamine at elevated temperatures of about 40°C to about 75°C for about two hours to about twenty-four hours.

Analogously, the desired Formula II compound wherein R^2, R^3, X, Y, Z, D and G are as defined above and R^1 is an amide may be prepared from the appropriate Formula VI compound and benzyl amine derivative (wherein R^3, D and G are as defined above). Typically, the condensation reaction is run in a polar solvent, such as ethanol, in the presence of a base, preferably an amine base, most preferably triethylamine at elevated temperatures of about 40°C to about 75°C for about two hours to about twenty-four hours.

The Formula VI amide may be prepared from the corresponding Formula III ester by amine addition. Typically, the appropriate amine is added to the Formula III ester at a temperature of about 15°C to about 50 °C for about one hour to about twenty-four hours in a polar solvent such as methanol.

420

Some of the methods useful for the preparation of the compounds described herein may require protection of remote functionality (e.g., primary amine, secondary amine, carboxyl in Formula I precursors). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. The need for such protection is readily determined.by one skilled in the art. The use of such protection/deprotection methods is also within the skill in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Thus, for example, in an alternative reaction sequence the desired Formula I compound wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D and G are as defined above may be prepared from the corresponding Formula VI compound by protection and amine addition followed by deprotection. Thus, the Formula VI compound wherein R^1, R^2, X, Y and Z are as defined above undergoes azide reduction. Typically the reduction is accomplished by combining the Formula VI compound with a trialkyl or triaryl phosphine, preferably triphenyl phosphine, in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, at temperatures of about 0°C to about 65°C, typically at ambient temperature, for about thirty minutes to about two hours. The reaction is then treated with a base, preferably an amine base, most preferably ammonium hydroxide for about six hours to about forty-eight hours at a temperature of about 0°C to about 65 °C. Following reduction, the amine moiety is protected (P^1) .

Preferably the amine is protected with a tert-butoxycarbonyl group. The protection is accomplished by treating the amine with tert-butoxycarbonyl anhydride and a base, preferably an amine base, most preferably triethylamine, in an anhydrous solvent such as dichloromethane, at ambient temperature for about five hours to about twenty-four hours.

The desired Formula IV compound wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D and G are as defined above are prepared from the appropriate Formula V compound and benzyl amine derivative (wherein R^3, D and G are as defined above). Typically, the condensation reaction is run in a polar solvent, such as ethanol, in the presence of a base, preferably an amine base, most preferably triethylamine at elevated temperatures of about 40°C to about 75°C for about two hours to about twenty-four hours.

Following amine addition the desired Formula I compound may be prepared from the corresponding protected Formula IV compound by an appropriate catalyzed deprotection reaction. Typically, the protected (e.g., tertiary butyl ester protected) compound is treated with a strong acid, preferably trifluoroacetic acid at 10°C to 50°C, preferably at ambient temperature, for about one hour to about eight hours to remove the protecting moiety.

According to reaction SCHEME II the desired Formula IA compounds wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, R^4 and R^5 are as defined above and D is oxy, thio or NH may be prepared by reduction of the azide in the corresponding Formula XX compound. Typically, the reduction is accomplished by combining the Formula XX compound with a trialkyl or triaryl phosphine, preferably triphenyl phosphine, in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, at temperatures of about 0°C to about 65°C, typically at ambient temperature, for about thirty minutes to about two hours. The reaction is then treated with a base, preferably an amine base, most preferably ammonium hydroxide for about six hours to about forty-eight hours at a temperature of about 0 °C to about 65 °C.

The Formula XXI ester (following conversion to the acid) is coupled with the appropriate amine in the presence of a suitable coupling agent to prepare the desired Formula XX compound. A suitable coupling agent is one which transforms a carboxylic acid into a reactive species which forms an amide linkage on reaction with an amine.

The coupling agent may be a reagent which effects this condensation in a one pot process when mixed together with the carboxylic acid and amine. Exemplary coupling reagents are 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride-hydroxybenzotriazole (EDC/HOBT), dicyclohexylcarbodiimide/hydroxybenzotriazole(HOBT), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), and diethylphosphorylcyanide. The coupling is performed in an inert solvent, preferably an aprotic solvent at a temperature of about -20°C to about 50°C for about one to about forty-eight hours, in the presence of excess amine as base. Exemplary solvents include acetonitrile, dichloromethane, dimethylformamide and chloroform or mixtures thereof.

The coupling agent may also be that agent which converts the carboxylic acid to an activated intermediate which is isolated and/or formed in a first step and

422

allowed to react with the amine in a second step. Examples of such coupling agents and activated intermediates are thionyl chloride or oxalyl chloride to form the acid chloride, cyanuric fluoride to form an acid fluoride or an alkyl chloroformate such as isobutyl or isopropenyl chloroformate or propanephosphonic anhydride (propanephosphonic acid anhydride, PPA) (with a tertiary amine base) to form a mixed anhydride of the carboxylic acid, or carbonyldiimidazole to form an acylimidazole. If the coupling agent is oxalyl chloride, it is advantageous to employ a small amount of dimethylformamide as cosolvent with another solvent (such as dichloromethane) to catalyze the formation of the acid chloride. This activated acid derivative may be coupled by mixing with excess amine in an appropriate solvent together with an appropriate base. Appropriate solvent/base combinations are, for example, dichloromethane, dimethylformamide or acetonitrile or mixtures thereof in the presence of excess amine as base. Other appropriate solvent/base combinations include water or a (C_1-C_5)alcohol or a mixture thereof together with a cosolvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran or dioxane and a base such as sodium, potassium or lithium hydroxide in sufficient quantity to consume the acid liberated in the reaction. Use of these coupling agents and appropriate selection of solvents and temperatures are known to those skilled in the art or can be readily determined from the literature. These and other exemplary conditions useful for coupling carboxylic acids are described in Houben-Weyl, Vol XV, part II, E. Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin 1984; and The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross and J. Meienhofer), vols 1-5 (Academic Press, NY 1979-1983).

The Formula XXI compound may be converted to the corresponding acid by an acid catalyzed deprotection. Typically the protected (e.g., tertiary butyl ester protected) compound is treated with a strong acid, preferably trifluoroacetic acid at 10°C to 50°C, preferably at ambient temperature for about one hour to about eight hours to form the corresponding acid.

The desired Formula XXI compound wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D and R is a convenient ester moiety (alkyl) may be prepared from the appropriate Formula XXII compounds wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z and D are as described above (typically DH represents D as oxy, thio or NH, i.e., prior to alkylation) by an

alkylation reaction. Generally, the Formula XXII compound is combined with an alkylbromoacetate in the presence of a strong base such as sodium hydride in a polar aprotic solvent such as DMF at a temperature of about 0°C to about 30 °C for a period of about one to about twenty-four hours.

The Formula XXII compound wherein R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D are as described above may be prepared from the appropriate Formula III compound and the appropriate benzyl amine derivative. Typically, the condensation reaction is performed in a polar solvent, such as ethanol, in the presence of a base, preferably an amine base, most preferably triethylamine at elevated temperatures of about 40°C to about 75°C for about two hours to about twenty-four hours.

According to SCHEME III the Formula XXX compounds wherein X and Y are as defined above are prepared from a glycosidation reaction between the appropriate Formula XXXI compound and a silylated 6-chloro purine. Typically, the reaction is catalyzed by a Lewis acid, preferably trimethylsilyltriflate, in a reaction inert solvent, such as dichloroethane or acetonitrile, at temperatures from about 30°C to about 75°C, typically at 60°C for about thirty minutes to about six hours.

The desired Formula XXXI compounds wherein X is defined above may be prepared by an acid catalyzed hydrolysis of the appropriate Formula XXXII compound. Typically the acid is a strong mineral acid, preferably sulfuric acid, in a protic solvent mixture of acetic acid and acetic anhydride at a temperature of about 5°C to about 40°C for about two hours to about twenty-four hours.

Analogously, the desired Formula XXXVI compounds wherein Y and X are as described above may be prepared from the appropriate Formula XXXIII compound using the glycosidation and hydrolysis reactions described above.

The desired Formula XXXII compound wherein X is defined above is prepared from the appropriate Formula XXXIII compound by activation of the carboxylic acid followed by reaction with an amine. Typically, the Formula XXXIII compound may be activated by conversion to an acid chloride by, for example, treatment with oxalyl chloride in a non-polar aprotic solvent, preferably dichloromethane with a catalytic amount of dimethyl formamide, at a temperature of about 0°C with warming to ambient temperature for about two hours to about eight hours. The acid chloride is then treated with excess of the appropriate amine at a temperature of 0°C to about 30°C.

The desired Formula XXXIII compound wherein X is defined above is prepared by oxidation of the appropriate Formula XXXIV compound. Generally the oxidant is ruthenium tetroxide, prepared using a catalytic amount of ruthenium trichloride and a stoichiometric amount of sodium periodate in a solvent mixture of chloroform, acetonitrile and water. The reaction is conveniently performed at ambient temperature for about four hours to about twenty-four hours.

The desired Formula XXXIV compound wherein X is defined above is prepared from the appropriate Formula XXXV compound by treatment with periodic acid which hydrolyzes the isopropylidene group and cleaves the glycol to furnish the aldehyde. The reaction is run in ethereal solvents, typically diethyl ether conveniently at ambient temperature for about two hours to about twenty-four hours.

The desired Formula XXXV compound is prepared from the corresponding hydroxyl compound by activation of the hydroxyl group and displacement with azide ion. Typically, activation is achieved by converting the hydroxyl group to the corresponding triflate derivative by reaction with triflic anhydride in the presence of an amine base, preferably pyridine at about –30 °C to about 0°C for about thirty minutes to about two hours. The resulting triflate is treated with an alkali metal azide, preferably sodium azide, in a polar aprotic solvent, preferably dimethylformamide at about ambient temperature to about 50°C for about six hours to about twenty-four hours.

SCHEME IV provides preparation methods for the benzylamine intermediates of this invention.

Thus, the Formula L benzyl amines wherein D, G and R^3 are as described above (typically DH represents D as oxy, thio or NH, i.e., prior to alkylation) are prepared for example by one of three methods. In the first method, the Formula LII imide is prepared from the corresponding Formula LI aromatic compound through an imidoalkylation reaction. Thus, the appropriate Formula LI compound is treated with N-chloromethylphthalimide and an acid or Lewis acid catalyst, such as zinc chloride in an aprotic reaction inert solvent such as THF at a temperature of ambient temperature to about 100°C, preferably about 50°C .

The resulting Formula LII compound is alkylated to prepare the corresponding Formula L compound by combination with the appropriate alkylation agent in a polar aprotic solvent such as DMF at a temperature of about 0°C to

about 50 °C for a period of about two to about twenty-four hours. Alternatively the alkylation can be accomplished under Mitsunobu conditions using an appropriate alcohol, triphenylphosphine, diethylazadicarboxylate in an ether solvent, preferably THF at ambient temperature for about four hours to about twenty-four hours.

The resulting Formula LIX phthalimide is deprotected by treatment with hydrazine hydrate in a protic solvent such as ethanol at a temperature of ambient temperature to about 100°C, preferably about 50°C for about one to about six hours. Alternatively, the deprotection can be accomplished by first reducing the imide with a hydride reducing agent, preferably sodium borohydride, followed by heating with acetic acid at about 50°C to about 100°C for about ten to about twenty-four hours.

Alternatively, the Formula L benzyl amine can be prepared from a reaction sequence as follows. The Formula LV compounds are prepared from the corresponding Formula LIII compounds through a two step procedure of alkylation followed by metal hydride reduction. The Formula LV compounds can also be prepared from the corresponding Formula LIV compounds by treatment with a boronic acid, preferably phenylboronic acid, and formaldehye and an acid catalyst such as propionic acid in an aprotic solvent such as benzene at a temperature of about 30°C to about 100°C for about one to about twenty-four hours.

The Formula LVI compound wherein D, G and R^3 can be prepared from the corresponding Formula LV compound. Generally, the LV benzyl alcohol is treated with diphenylphosphoryl azide and a base, preferably a strong amine base such as diazobicycloundecane (DBU), in an aprotic solvent, preferably toluene, at temperatures from about 0°C to about 50°C, most preferably at ambient temperature for about one to about twenty-four hours.

The resulting azide may be reduced to prepare the Formula L compound. In general, the reduction is accomplished by treating the appropriate Formula LVI azide with a hydrogenation catalyst, preferably a palladium catalyst, most preferably 10% Pd on carbon, in a reaction inert solvent such as an alcohol solvent, preferably ethanol. The reaction vessel is placed under an atmosphere of hydrogen gas, preferably at 15 to 50 psi conveniently at ambient temperature for about thirty minutes to about four hours. The azide reduction can also be accomplished by combining the azide with a trialkyl or triaryl phosphine, preferably triphenyl

phosphine, in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature of about 0°C to about 65°C, typically at ambient temperature, for about one-half hour to about two hours. The reaction is then treated with a base, preferably an amine base, most preferably ammonium hydroxide for about six hours to about forty-eight hours.

A third method for the synthesis of Formula L compounds is from the Formula LVII nitriles by either catalytic hydrogenation or metal hydride reduction. In general, the catalytic hydrogenation is accomplished by treating the appropriate formula LVII compound with a hydrogenation catalyst, preferably Raney nickel, in a reaction inert solvent such as an alcohol solvent, preferably ethanol containing about 1% aqueous ammonium hydroxide solution. The reaction vessel is placed under an atmosphere of hydrogen gas, preferably at 15 to 50 psi conveniently at ambient temperature for about 30 minutes to about four hours. Alternatively the reduction can be performed using a metal hydride reducing agent, preferably lithium aluminum hydride in an ethereal solvent, preferably tetrahydrofuran, at a temperature of about 0°C to about 60°C, preferably at ambient temperature for about one to about six hours. The Formula LVII compounds are prepared by alkylation of the corresponding Formula LVIIII compounds by methods known to those skilled in the art, and as described for Formula LIX compounds.

The starting materials and reagents for the above described compounds are readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. For example, many of the compounds used herein are related to, or are derived from compounds found in nature, in which there is a large scientific interest and commercial need, and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly available substances by methods which are reported in the literature.

Some of the compounds of this invention have asymmetric carbon atoms and can therefore exist as enantiomers or diastereomers. Diasteromeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known per se., for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diasteromeric mixture by reaction with an appropriate

optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomers, enantiomers and mixtures thereof are considered as part of this invention. Also, some of the compounds of this invention are atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention.

Those skilled in the art will recognize that the compounds of Formula I can exist in several tautomeric forms. All such tautomeric forms are considered as part of this invention. Also, for example all enol-keto forms of the compounds of Formula I are included in this invention.

Some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. All of the compounds of this invention are basic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts, including di-salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods. For example, they can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

In addition, when the compounds of this invention form metabolites, hydrates or solvates they are also within the scope of the invention.

Other cardiovascular agents (e.g., agents having a cardiovascular effect) known to those skilled in the art such as those described above in the Summary may be used in conjunction with the compounds of this invention.

In combination therapy treatment, both the compounds of this invention and the other drug therapies are administered to mammals (e.g., humans, male or female) by conventional methods.

Any NHE-1 inhibitor may be used as the second compound (active agent) of this invention for combination therapies. The term NHE-1inhibitor refers to compounds which inhibit the sodium/proton (Na+/H+) exchange transport system and hence are useful as a therapeutic or prophylactic agent for diseases caused or aggravated by the acceleration of the sodium/proton (Na+/H+) exchange transport system. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to

428

standard assays such as are described herein below and in conventional preclinical cardioprotection assays [see the in vivo assay in Klein, H. et al., Circulation 92:912-917 (1995); the isolated heart assay in Scholz, W. et al., Cardiovascular Research 29:260-268 (1995); the antiarrhythmic assay in Yasutake M. et al., Am. J. Physiol., 36:H2430-H2440 (1994); the NMR assay in Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112: 765-775 (1996)] . A variety of NHE-1 inhibitors are described and referenced below, however, other NHE-1 inhibitors will be known to those skilled in the art such as are disclosed in WO99/43663 published September 2, 1999.

Accordingly, examples of NHE-1 inhibitors useful in the compositions and methods of this invention include: [1-(8-bromoquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(6-chloroquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(indazol-7-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(1-isoquinolyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(4-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(quinolin-8-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

1-(5-quinolinyl)-5-*n*-propyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(5-quinolinyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-ethyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(3-chloroindazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(5-quinolinyl)-5-butyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-propyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-isopropyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(2-chloro-4-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-trifluoromethyl-4-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-bromophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-4-methylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2,5-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2,3-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-aminocarbonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-aminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-fluoro-6-trifluoromethylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-dimethylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-methyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine; and
pharmaceutically acceptable salts thereof.

Any aldose reductase inhibitor may be used as the second compound (active agent) of this invention for combination therapies. The term aldose reductase inhibitor refers to compounds which inhibit the bioconversion of glucose to sorbitol catalyzed by the enzyme aldose reductase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (J. Malone, Diabetes, 29:861-864, 1980. "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A variety of aldose reductase inhibitors are described and referenced below, however, other aldose reductase inhibitors will be known to those skilled in the art. The disclosures of U.S. patents listed below are hereby incorporated by reference. Also, common chemical USAN names or other designation are in parentheses where applicable, together with reference to appropriate patent literature disclosing the compound.

The activity of an aldose reductase inhibitor in a tissue can be determined by testing the amount of aldose reductase inhibitor that is required to lower tissue sorbitol (i.e., by inhibiting the further production of sorbitol consequent to blocking aldose reductase) or lower tissue fructose (by inhibiting the production of sorbitol consequent to blocking aldose reductase and consequently the production of fructose). While not wishing to be bound by any particular theory or mechanism, it is believed that an aldose reductase inhibitor, by inhibiting aldose reductase, prevents or reduces ischemic or hypoxic damage as described hereinafter.

Accordingly, examples of aldose reductase inhibitors useful in the compositions and methods of this invention include:

1. 3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-phthalazineacetic acid (ponalrestat, US 4,251,528);

2. N[[(5-trifluoromethyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl)-N-methylglycine (tolrestat, US 4,600,724);

3. 5-[(Z,E)-β-methylcinnamylidene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolideneacetic acid (epalrestat, US 4,464,382, US 4,791,126, US 4,831,045);

4. 3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-7-chloro-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolineacetic acid (zenarestat, US 4,734,419, and 4,883,800);

5. 2R,4R-6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methylchroman-4-acetic acid (US 4,883,410);

6. 2R,4R-6,7-dichloro-6-fluoro-4-hydroxy-2-methylchroman-4-acetic acid (US 4,883,410);

7. 3,4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-4-acetic acid (US 4,771,050);

8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzothiazolyl)methyl]-2H-1,4-benzothiazine-2-acetic acid (SPR-210, U.S. 5,252,572);

9. N-[3,5-dimethyl-4-[(nitromethyl)sulfonyl]phenyl]-2-methyl-benzeneacetamide (ZD5522, U.S. 5,270,342 and U.S. 5,430,060);

10. (S)-6-fluorospiro[chroman-4,4′-imidazolidine]-2,5′-dione (sorbinil, US 4,130,714);

11. d-2-methyl-6-fluoro-spiro(chroman-4′,4′-imidazolidine)-2′,5′-dione (US 4,540,704);

12. 2-fluoro-spiro(9H-fluorene-9,4′imidazolidine)2′,5′-dione (US 4,438,272);

13. 2,7-di-fluoro-spiro(9H-fluorene-9,4′imidazolidine)2′,5′-dione (US 4,436,745, US 4,438,272);

14. 2,7-di-fluoro-5-methoxy-spiro(9H-fluorene-9,4' imidazolidine)2',5'-dione (US 4,436,745, US 4,438,272);

15. 7-fluoro-spiro(5H-indenol[1,2-b]pyridine-5,3′-pyrrolidine)2,5′-dione (US 4,436,745, US 4,438,272);

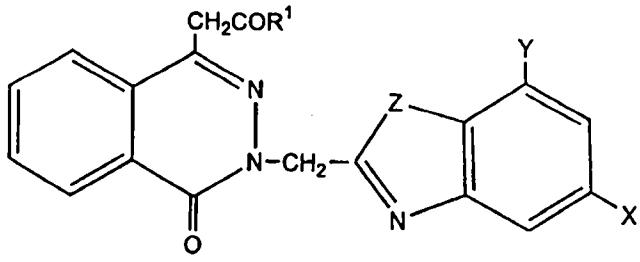
16. d-cis-6′-chloro-2′,3′-dihydro-2′-methyl-spiro-(imidazolidine-4,4′-4′-H-pyrano(2,3-b)pyridine)-2,5-dione (US 4,980,357);

17. spiro[imidazolidine-4,5′(6H)-quinoline]2,5-dione-3′-chloro-7,'8′-dihydro-7′-methyl-(5′-cis) (US 5,066,659);

18. (2S,4S)-6-fluoro-2′,5′-dioxospiro(chroman-4,4′-imidazolidine)-2-carboxamide (US 5,447,946); and

19. 2-[(4-bromo-2-fluorophenyl)methyl]-6-fluorospiro[isoquinoline-4(1H),3′-pyrrolidine]-1,2′,3,5′(2H)-tetrone (ARI-509, US 5,037,831).

Other aldose reductase inhibitors include compounds having formula IB



IB

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

Z is O or S;

R^1 is hydroxy or a group capable of being removed in vivo to produce a compound of formula IB wherein R^1 is OH; and

X and Y are the same or different and are selected from hydrogen, trifluoromethyl, fluoro, and chloro.

A preferred subgroup within the above group of aldose reductase inhibitors includes numbered compounds 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, and 17, and the following compounds of Formula IB:

20. 3,4-dihydro-3-(5-fluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxophthalazin-1-yl-acetic acid [R^1=hydroxy; X=F; Y=H];

21. 3-(5,7-difluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=F];

22. 3-(5-chlorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Cl; Y=H];

23. 3-(5,7-dichlorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=Cl];

24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluoromethylbenzoxazol-2-ylmethyl)phthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=CF_3; Y=H];

25. 3,4-dihydro-3-(5-fluorobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-oxophthalazin-1-yl-acetic acid [R^1=hydroxy; X=F; Y=H];

26. 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=F];

27. 3-(5-chlorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Cl; Y=H];

28. 3-(5,7-dichlorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1- ylacetic acid [R^1=hydroxy; X=Y=Cl]; and

29. zopolrestat; 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- [R^1=hydroxy; X=trifluoromethyl; Y=H].

In compounds 20-23, and 29 Z is S. In compounds 24-28, Z is O.

Of the above subgroup, compounds 20-29 are more preferred with 29 especially preferred.

An especially preferred aldose reductase inhibitor is 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-.

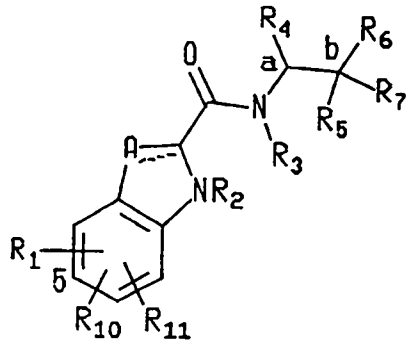
The aldose reductase inhibitor compounds of this invention are readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis, particularly in view of the pertinent patent specification descriptions.

An amount of the aldose reductase inhibitor of this invention that is effective for the activities of this invention may be used. Typically, an effective dosage for the aldose reductase inhibitors for the combination compositions, methods and kits of this invention is in the range of about 0.1 mg/kg/day to 100 mg/kg/day in single or divided doses, preferably 0.1 mg/kg/day to 20 mg/kg/day in single or divided doses.

Any glycogen phosphorylase inhibitor may be used as the second compound of this invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to any substance or agent or any combination of substances and/or agents which reduces, retards, or eliminates the enzymatic action of glycogen phosphorylase. The currently known enzymatic action of glycogen phosphorylase is the degradation of glycogen by catalysis of the reversible reaction of a glycogen macromolecule and inorganic phosphate to glucose-1-phosphate and a glycogen macromolecule which is one glucosyl residue shorter than the original glycogen macromolecule (forward direction of glycogenolysis). Such actions are readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., as described hereinafter). A variety of these compounds are included in the following published international patent applications: PCT application publication WO 96/39384 and WO96/39385. However, other glycogen phosphorylase

inhibitors useful in the combinations, methods, and kits of this invention will be known to those skilled in the art.

Preferred glycogen phosphorylase inhibitors include compounds having the Formula IC



Formula IC

and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein

the dotted line (---) is an optional bond;

A is -C(H)=, -C((C$_1$-C$_4$)alkyl)= or -C(halo)= when the dotted line (---) is a bond, or A is methylene or -CH((C$_1$-C$_4$)alkyl)- when the dotted line (---) is not a bond;

R$_1$, R$_{10}$ or R$_{11}$ are each independently H, halo, 4-, 6- or 7-nitro, cyano, (C$_1$-C$_4$)alkyl, (C$_1$-C$_4$)alkoxy, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl;

R$_2$ is H;

R$_3$ is H or (C$_1$-C$_5$)alkyl;

R$_4$ is H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy(C$_1$-C$_3$)alkyl, (C$_1$-C$_3$)alkoxy(C$_1$-C$_3$)alkyl, phenyl(C$_1$-C$_4$)alkyl, phenylhydroxy(C$_1$-C$_4$)alkyl, phenyl(C$_1$-C$_4$)alkoxy(C$_1$-C$_4$)alkyl, thien-2- or -3-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl or fur-2- or -3-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl wherein said R$_4$ rings are mono-, di- or tri-substituted independently on carbon with H, halo, (C$_1$-C$_4$)alkyl, (C$_1$-C$_4$)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or

R$_4$ is pyrid-2-, -3- or -4-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, imidazol -1-, -2-, -4- or -5-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl-(C$_1$-C$_4$)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl(C$_1$-C$_4$)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl-(C$_1$-

C_4)alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or -6-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl or 1,3,5-triazin-2-yl(C_1-C_4)alkyl, wherein said preceding R_4 heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino or hydroxy and said mono-or di-substituents are bonded to carbon;

R_5 is H, hydroxy, fluoro, (C_1-C_5)alkyl, (C_1-C_5)alkoxy, (C_1-C_6)alkanoyl, amino(C_1-C_4)alkoxy, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkoxy, carboxy(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_5)alkoxy-carbonyl(C_1-C_4)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C_1-C_4)alkoxy, or carbonyloxy wherein said carbonyloxy is carbon-carbon linked with phenyl, thiazolyl, imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and wherein said preceding R_5 rings are optionally mono-substituted with halo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy, amino or trifluoromethyl and said mono-substituents are bonded to carbon;

R_7 is H, fluoro or (C_1-C_5)alkyl; or

R_5 and R_7 can be taken together to be oxo;

R_8 is carboxy, (C_1-C_8)alkoxycarbonyl, $C(O)NR_8R_9$ or $C(O)R_{12}$, wherein

R_8 is H, (C_1-C_3)alkyl, hydroxy or (C_1-C_3)alkoxy; and

R_9 is H, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, methylene-perfluorinated(C_1-C_8)alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl or 1,3,5-triazinyl wherein said preceding R_9 rings are carbon-nitrogen linked; or

R_9 is mono-, di- or tri-substituted (C_1-C_5)alkyl, wherein said substituents are independently H, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino; or

R_9 is mono- or di-substituted (C_1-C_5)alkyl, wherein said substituents are independently phenyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl or 1,3,5-triazinyl

wherein the nonaromatic nitrogen-containing R_9 rings are optionally mono-substituted on nitrogen with (C_1-C_6)alkyl, benzyl, benzoyl or (C_1-

C_6)alkoxycarbonyl and wherein the R_9 rings are optionally mono-substituted on carbon with halo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy, amino, or mono-N- and di-N,N (C_1-C_5)alkylamino provided that no quaternized nitrogen is included and there are no nitrogen-oxygen, nitrogen-nitrogen or nitrogen-halo bonds;

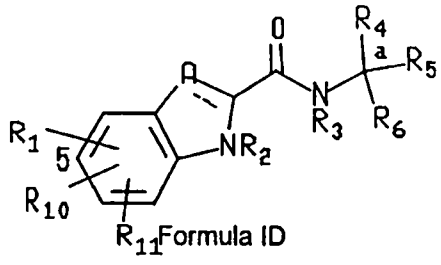
R_{12} is piperazin-1-yl, 4-(C_1-C_4)alkylpiperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, 1-oxothiomorpholino, 1,1-dioxo-thiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1-oxo-thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl, 2-(C_1-C_6)alkoxycarbonylpyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl or 2(R)-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl; or

R_{12} is 3- and/or 4-mono-or di-substituted oxazetidin-2-yl, 2-, 4-, and/or 5-mono- or di-substituted oxazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di- substituted thiazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di- substituted 1-oxothiazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5- mono- or di- substituted 1,1-dioxothiazolidin-3-yl, 3- and/or 4-, mono- or di-substituted pyrrolidin-1-yl, 3-, 4- and/or 5-, mono-, di- or tri-substituted piperidin-1-yl, 3-, 4-, and/or 5- mono-, di-, or tri-substituted piperazin-1-yl, 3-substituted azetidin-1-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted 1,2-oxazinan-2-yl, 3-and/or 4-mono- or di-substituted pyrazolidin-1-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted isoxazolidin-2-yl, 4- and/or 5-, mono- and/or di-substituted isothiazolidin-2-yl wherein said R_{12} substituents are independently H, halo, (C_1-C_5)-alkyl, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_5)alkylamino, formyl, oxo, hydroxyimino, (C_1-C_5)alkoxy, carboxy, carbamoyl, mono-N-or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, (C_1-C_4)alkoxyimino, (C_1-C_4)alkoxymethoxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, carboxy(C_1-C_5)alkyl or hydroxy(C_1-C_5)alkyl;

with the proviso that if R_4 is H, methyl, ethyl or n-propyl R_5 is OH;

with the proviso that if R_5 and R_7 are H, then R_4 is not H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy(C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy(C_1-C_3)alkyl and R_6 is $C(O)NR_8R_9$, $C(O)R_{12}$ or (C_1-C_4)alkoxycarbonyl.

Preferred glycogen phosphorylase inhibitors include compounds having the Formula ID



Formula ID

and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof

wherein

the dotted line (---) is an optional bond;

A is -C(H)=, -C((C_1-C_4)alkyl)=, -C(halo)= or -N=, when the dotted line (---) is a bond, or A is methylene or -CH((C_1-C_4)alkyl)-, when the dotted line (---) is not a bond;

R_1, R_{10} or R_{11} are each independently H, halo, cyano, 4-, 6-, or 7-nitro, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl;

R_2 is H;

R_3 is H or (C_1-C_5)alkyl;

R_4 is H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy(C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy(C_1-C_3)alkyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, phenylhydroxy(C_1-C_4)alkyl, (phenyl)((C_1-C_4)-alkoxy)(C_1-C_4)alkyl, thien-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl or fur-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl wherein said R_4 rings are mono-, di- or tri-substituted independently on carbon with H, halo, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino, cyano or 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl; or

R_4 is pyrid-2-, -3- or -4-yl(C_1-C_4)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, imidazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or -6-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl, 1,3,5-triazin-2-yl(C_1-C_4)alkyl or indol-2-(C_1-C_4)alkyl, wherein said preceding R_4 heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, hydroxy or cyano and said substituents are bonded to carbon; or

R_4 is R_{15}-carbonyloxymethyl, wherein said R_{15} is phenyl, thiazolyl, imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and wherein said preceding R_{15} rings are optionally mono- or di-substituted independently with halo, amino, hydroxy, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy or trifluoromethyl and said mono- or di-substituents are bonded to carbon;

R_5 is H;

R_6 is carboxy, $(C_1$-$C_8)$alkoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, $C(O)NR_8R_9$ or $C(O)R_{12}$

wherein

R_8 is H, $(C_1$-$C_6)$alkyl, cyclo$(C_3$-$C_6)$alkyl, cyclo$(C_3$-$C_6)$alkyl$(C_1$-$C_5)$alkyl, hydroxy or $(C_1$-$C_8)$alkoxy; and

R_9 is H, cyclo$(C_3$-$C_8)$alkyl, cyclo$(C_3$-$C_8)$alkyl$(C_1$-$C_5)$alkyl, cyclo$(C_4$-$C_7)$alkenyl, cyclo$(C_3$-$C_7)$alkyl$(C_1$-$C_5)$alkoxy, cyclo$(C_3$-$C_7)$alkyloxy, hydroxy, methylene-perfluorinated$(C_1$-$C_8)$alkyl, phenyl, or a heterocycle wherein said heterocycle is pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, thiochromanyl or tetrahydrobenzothiazolyl wherein said heterocycle rings are carbon-nitrogen linked; or

R_9 is $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_1$-$C_8)$alkoxy wherein said $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_1$-$C_8)$alkoxy is optionally monosubstituted with cyclo$(C_4$-$C_7)$alken-1-yl, phenyl, thienyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1-oxothiomorpholinyl, 1,1-dioxothiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl or indolyl and wherein said $(C_1$-$C_8)$alkyl or $(C_1$-$C_8)$alkoxy are optionally additionally independently mono- or di-substituted with halo, hydroxy, $(C_1$-$C_5)$alkoxy, amino, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_5)$alkylamino, cyano, carboxy, or $(C_1$-$C_4)$alkoxycarbonyl; and

wherein the R_9 rings are optionally mono- or di-substituted independently on carbon with halo, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hydroxy, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino$(C_1$-$C_4)$alkyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-

C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, cyano, carboxy, (C_1-C_5)alkoxycarbonyl, carbamoyl, formyl or trifluoromethyl and said R_9 rings may optionally be additionally mono- or di-substituted independently with (C_1-C_5)alkyl or halo;

with the proviso that no quaternized nitrogen on any R_9 heterocycle is included;

R_{12} is morpholino, thiomorpholino, 1-oxothiomorpholino, 1,1-dioxothiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1-oxothiazolidin-3-yl, 1,1-dioxothiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperazin-4-yl, azetidin-1-yl, 1,2-oxazinan-2-yl, pyrazolidin-1-yl, isoxazolidin-2-yl, isothiazolidin-2-yl, 1,2-oxazetidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2-yl, 1,3-dihydroisoindol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-quinol-1-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]-thiazine-4-yl, 3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl, 3,4-dihydro-benzo[c][1,2]oxazin-1-yl, 1,4-dihydro-benzo[d][1,2]oxazin-3-yl, 3,4-dihydro-benzo[e][1,2]-oxazin-2-yl, 3H-benzo[d]isoxazol-2-yl, 3H-benzo[c]isoxazol-1-yl or azepan-1-yl,

wherein said R_{12} rings are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_5)alkyl, (C_1-C_5)alkoxy, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_5)alkylamino, formyl, carboxy, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylcarbamoyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_5)alkoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, (C_1-C_5)alkoxycarbonyl(C_1-C_5)alkyl, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, carboxy(C_1-C_5)alkyl, carbamoyl(C_1-C_5)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_5)alkylcarbamoyl(C_1-C_5)alkyl, hydroxy(C_1-C_5)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl, oxo, hydroxyimino or (C_1-C_6)alkoxyimino and wherein no more than two substituents are selected from oxo, hydroxyimino or (C_1-C_6)alkoxyimino and oxo, hydroxyimino or (C_1-C_6)alkoxyimino are on nonaromatic carbon; and

wherein said R_{12} rings are optionally additionally mono- or di-substituted independently with (C_1-C_5)alkyl or halo;

with the proviso that when R_6 is (C_1-C_5)alkoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl then R_1 is 5-halo, 5-(C_1-C_4)alkyl or 5-cyano and R_4 is (phenyl)(hydroxy)(C_1-C_4)alkyl, (phenyl)((C_1-C_4)alkoxy)(C_1-C_4)alkyl, hydroxymethyl or Ar(C_1-C_2)alkyl, wherein Ar is thien-2- or -3-yl, fur-2- or -3-yl or phenyl wherein

said Ar is optionally mono- or di-substituted independently with halo; with the provisos that when R_4 is benzyl and R_5 is methyl, R_{12} is not 4-hydroxy-piperidin-1-yl or when R_4 is benzyl and R_5 is methyl R_6 is not $C(O)N(CH_3)_2$;

with the proviso that when R_1 and R_{10} and R_{11} are H, R_4 is not imidazol-4-ylmethyl, 2-phenylethyl or 2-hydroxy-2-phenylethyl;

with the proviso that when both R_8 and R_9 are n-pentyl, R_1 is 5-chloro, 5-bromo, 5-cyano, 5(C_1-C_5)alkyl, 5(C_1-C_5)alkoxy or trifluoromethyl;

with the proviso that when R_{12} is 3,4-dihydroisoquinol-2-yl, said 3,4-dihydroisoquinol-2-yl is not substituted with carboxy((C_1-C_4)alkyl;

with the proviso that when R_8 is H and R_9 is (C_1-C_6)alkyl, R_9 is not substituted with carboxy or (C_1-C_4)alkoxycarbonyl on the carbon which is attached to the nitrogen atom N of NHR_9; and

with the proviso that when R_6 is carboxy and R_1, R_{10}, R_{11} and R_5 are all H, then R_4 is not benzyl, H, (phenyl)(hydroxy)methyl, methyl, ethyl or n-propyl.

In general an effective dosage for the pharmacological combination compositions of this invention, for example the ischemic damage reducing activities of combinations containing the glycogen phosphorylase inhibitor compounds of this invention, is in the range of 0.005 to 50 mg/kg/day, preferably 0.01 to 25 mg/kg/day and most preferably 0.1 to 15 mg/kg/day.

Any glycogen phosphorylase inhibitor may be used as the second compound of this invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to any substance or agent or any combination of substances and/or agents which reduces, retards, or eliminates the enzymatic action of glycogen phosphorylase. The currently known enzymatic action of glycogen phosphorylase is the degradation of glycogen by catalysis of the reversible reaction of a glycogen macromolecule and inorganic phosphate to glucose-1-phosphate and a glycogen macromolecule which is one glucosyl residue shorter than the original glycogen macromolecule (forward direction of glycogenolysis). Such actions are readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., as described hereinafter). A variety of these compounds are included in the following published international patent applications: PCT application publication WO 96/39384 and WO96/39385. However, other glycogen phosphorylase inhibitors will be known to those skilled in the art.

Any sorbitol dehydrogenase inhibitor may be used as the second compound of this invention. Such compounds inhibit the formation of sorbitol dehydrogenase. Such actions are readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., as described hereinafter). A variety of these compounds will be known to those skilled in the art (e.g., U.S. Patent No. 5,728,704).

The compounds of the present invention pharmacologically mimic the cardioprotective effects of ischemic preconditioning by activating adenosine A-3 receptors and hence are useful as therapeutic or prophylactic agents for diseases caused or aggravated by ischemia or hypoxia, or ischemia/reperfusion for example, cardiovascular diseases [e.g., arteriosclerosis, arrhythmia (e.g. ischemic arrhythmia, arrhythmia due to myocardial infarction, myocardial stunning, myocardial dysfunction, arrhythmia after PTCA or after thrombolysis, etc.), angina pectoris, cardiac hypertrophy, myocardial infarction, heart failure (e.g. congestive heart failure, acute heart failure, cardiac hypertrophy, etc.), restenosis after PTCA, PTCI, shock (e.g. hemorrhagic shock, endotoxin shock, etc.)], renal diseases (e.g. diabetes mellitus, diabetic nephropathy, ischemic acute renal failure, etc.) organ disorders associated with ischemia or ischemic reperfusion [(e.g. heart muscle ischemic reperfusion associated disorders, acute renal failure, or disorders induced by surgical treatment such as coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries, vascular surgeries, organ transplantation, non-cardiac surgeries or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)], cerebrovascular diseases (e.g., ischemic stroke, hemorrhagic stroke, etc.), cerebro ischemic disorders (e.g., disorders associated with cerebral infarction, disorders caused after cerebral apoplexy as sequelae, or cerebral edema. The compounds of this invention can also be used as an agent for myocardial protection during coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries, vascular surgeries, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), PTCI, organ transplantation, or non-cardiac surgeries.

Preferably, the compounds of this invention can be used as agents for myocardial protection before, during, or after coronary artery bypass grafting (CABG) surgeries, vascular surgeries, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), organ transplantation, or non-cardiac surgeries.

492

Preferably, the compounds of this invention can be used as agents for myocardial protection in patients presenting with ongoing cardiac (acute coronary syndromes, e.g. myocardial infarction or unstable angina) or cerebral ischemic events (e.g., stroke).

Preferably, the compounds of this invention can be used as agents for chronic myocardial protection in patients with diagnosed coronary heart disease (e.g. previous myocardial infarction or unstable angina) or patients who are at high risk for myocardial infarction (e.g., age greater than 65 and two or more risk factors for coronary heart disease).

Accordingly, the compounds of this invention reduce mortality.

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the treatment of diseases, such as are detailed herein in mammals (e.g., humans), for example, myocardial protection during surgery or mycardial protection in patients presenting with ongoing cardiac or cerebral ischemic or hypoxic events or chronic cardioprotection in patients with diagnosed coronary heart disease, or at risk for coronary heart disease, cardiac dysfunction or myocardial stunning is demonstrated by the activity of the compounds of this invention in conventional preclinical cardioprotection assays [see the in vivo assay in Klein, H. et al., Circulation 92:912-917 (1995); the isolated heart assay in Tracey, W. R. et al., Cardiovascular Research 33:410-415 (1997); the antiarrhythmic assay in Yasutake M. et al., Am. J. Physiol., 36:H2430-H2440 (1994); the NMR assay in Kolke et al., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112: 765-775 (1996)] and the additional in vitro and in vivo assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

Human Adenosine A1 and A3 Receptor Assays

Materials

Full-length human adenosine A_1 and A_3 receptor cDNA's subcloned into the eukaryotic expression vector pRcCMV (Invitrogen) were purchased from The Garvan Institute, Sydney, Australia. Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells were obtained from the American Type Tissue Culture Collection (Rockville, MD, USA).

DMEM and DMEM/F12 culture media and foetal calf serum were obtained from Gibco-BRL (Grand Island, NY, USA). The A1/A3 adenosine receptor agonist N6-(4-amino-3-[125I]iodobenzyl)adenosine (^{125}I-ABA) was prepared by New England Nuclear (Boston, MA, USA). Adenosine deaminase (ADA) was obtained from Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, USA). The phosphodiesterase inhibitor RO-20-1724 was obtained from Research Biochemicals International (Matick, MA, USA).

Expression of Human Adenosine A1 and A3 Receptors

For stable expression studies adenosine receptor A_1 and A_3 expression plasmids (20µg) are transfected into CHO-K1 cells, or HEK 293s cells, respectively, grown in DMEM/F12 (CHO) or DMEM (HEK 293s), with 10% foetal calf serum media, using a calcium phosphate mammalian cell transfection kit (5 Prime-3 Prime). Stable transfectants are obtained by selection in complete media containing 500µg/ml (CHO) or 700µg/ml (HEK 293s) active neomycin (G418) and screened for expression by [^{125}I]-ABA binding.

Receptor Membrane Preparation

Cells stably expressing either human A_1 or human A_3 receptors are collected by centrifugation at 300 x g for 5 minutes, the supernatant is discarded and the cell pellet is resuspended in cell buffer consisting of (mmoles/L): HEPES (10), $MgCl_2$ (5), PMSF (0.1), bacitracin (100µg/ml), leupeptin (10µg/ml), DNAse I (100µg/ml), ADA (2 U/ml), pH 7.4. Crude cell membranes are prepared by repeated aspiration through a 21 gauge needle, collected by centrifugation at 60,000 x g for 10 minutes and stored in cell buffer at -80°C.

Estimation of Compound Binding Affinity Constants (K_i)

Receptor membranes are resuspended in incubation buffer consisting of (mmoles/L): HEPES (10), EDTA (1), $MgCl_2$ (5), pH 7.4. Binding reactions (10-20 µg membrane protein) are carried out for one hour at room temperature in 250 µl incubation buffer containing 0.1 nM of ^{125}I-ABA (2200 Ci/mmol) and increasing concentrations of compound (0.1 nM - 30 µM). The reaction is stopped by rapid filtration with ice-cold PBS, through glass fibre filters (presoaked in 0.6% polyethylenimine) using a Tomtec 96-well harvester (Orange, CT, USA). Filters are counted in a Wallac Microbeta liquid scintillation counter (Gaithersberg, MD, USA).

494

Nonspecific binding is determined in the presence of 5 μM I-ABA. Compound inhibitory constants (K_i) are calculated by fitting binding data via nonlinear least squares regression analysis to the equation: % Inhibition = $100/[1 + (10^C/10^X)^D]$, where X = log [drug concentration], C (IC_{50}) = log [drug concentration at 50% inhibtion], and D = the Hill slope. At the concentration of radioligand used in the present study (10 fold < K_D), $IC_{50} = K_i$.

Assessment of Human Adenosine A3 Receptor Agonist Activity

Adenosine A3 agonist activity is assessed by compound inhibition of isoproternol-stimulated cAMP levels. HEK293s cells stably transfected with human A3 receptors (as described above) are washed with Phosphate Buffered Saline (PBS) (Ca/Mg-free) and detached with 1.0 mM EDTA/PBS. Cells are collected by centrifugation at 300 x g for 5 minutes and the supernatant discarded. The cell pellet is dispersed and resuspended in cell buffer (DMEM/F12 containing 10 mM HEPES, 20 μM RO-20-1724 and 1 U/ml ADA). Following preincubation of cells (100,000/well) for 10 min at 37°C, 1μM isoproterenol, with or without increasing concentrations (0.1 nM – 300 nM) test compound, and the incubation is continued for 10 min. Reactions are terminated by the addition of 1.0 N HCl followed by centrifugation at 2000 x g for 10 minutes. Sample supernatants (10μl) are removed and cAMP levels determined by radioimmunoassay (New England Nuclear, Boston, MA, USA). The basal and control isoproterenol-stimulated cAMP accumulation (pmol/ml/100,000 cells) are routinely 3 and 80, respectively. Smooth curves are fitted to the data via nonlinear least squares regression analysis to the equation: % isoproterenol-stimulated cAMP = $100/[1 + (10^X/10^C)^D]$, where X = log [drug concentration], C (IC_{50}) = log [drug concentration at 50% inhibition], and D = the Hill slope.

As background information, it is noted that brief periods of myocardial ischemia followed by coronary artery reperfusion protects the heart from subsequent severe myocardial ischemia (Murry et al., Circulation 74:1124-1136, 1986).

The therapeutic effects of the compounds of this invention in preventing heart tissue damage resulting from an ischemic insult can be demonstrated *in vitro* along lines presented in Tracey et al. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997), as

described specifically herein. Cardioprotection, as indicated by a reduction in infarcted myocardium, can be induced pharmacologically using adenosine receptor agonists in isolated, retrogradely perfused rabbit hearts as an *in vitro* model of myocardial ischemic preconditioning (Tracey et al. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997)). The *in vitro* test described below demonstrates that a test compound (*i.e.*, a compound as claimed herein) can also pharmacologically induce cardioprotection, *i.e.*, reduced myocardial infarct size, when administered to a rabbit isolated heart. The effects of the test compound are compared to ischemic preconditioning. The exact methodology is described below.

The protocol used for these experiments closely follows that described by Tracey et al. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997). Male New Zealand White rabbits (3-4 kg) are anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg, i.v.). After deep anesthesia is achieved (determined by the absence of an ocular blink reflex) the animal is intubated and ventilated with 100% O_2 using a positive pressure ventilator. A left thoracotomy is performed, the heart exposed, and a snare (2-0 silk) is placed loosely around a prominent branch of the left coronary artery, approximately 2/3 of the distance from the apex of the heart. The heart is removed from the chest and rapidly (<30 sec) mounted on a Langendorff apparatus. The heart is retrogradely perfused in a non-recirculating manner with a modified Krebs solution (NaCl 118.5 mM, KCl 4.7 mM, Mg SO_4 1.2 mM, KH_2PO_4 1.2 mM, $NaHCO_3$ 24.8 mM, $CaCl_2$ 2.5 mM, and glucose 10 mM), at a constant pressure of 80 mmHg and a temperature of 37°C. Perfusate pH is maintained at 7.4-7.5 by bubbling with 95% O_2/5% CO_2. Heart temperature is tightly controlled by using heated reservoirs for the physiological solution and water jacketing around both the perfusion tubing and the isolated heart. Heart rate and left ventricular pressures are determined via a latex balloon which is inserted in the left ventricle and connected by stainless steel tubing to a pressure transducer. The intraventricular balloon is inflated to provide a systolic pressure of 80-100 mmHg, and a diastolic pressure $\leq$ 10 mmHg. Total coronary flow is also continuously monitored using an in-line flow probe and normalized for heart weight.

The heart is allowed to equilibrate for 30 min, over which time the heart must show stable left ventricular pressures within the parameters outlined above. If the heart rate falls below 180 bpm at any time prior to the 30 min period of regional

ischemia, the heart is paced at about 200 bpm for the remainder of the experiment. Ischemic preconditioning is induced by total cessation of cardiac perfusion (global ischemia) for 5 min, followed by reperfusion for 10 min. The regional ischemia is provided by tightening the snare around the coronary artery branch. Following the 30 min regional ischemia, the snare is released and the heart reperfused for an additional 120 min.

Pharmacological cardioprotection is induced by infusing the test compound at predetermined concentrations, for a 5 min period which ends 10 min before the 30 min regional ischemia. Hearts which receive test compounds do not undergo the period of ischemic preconditioning.

At the end of the 120 min reperfusion period, the coronary artery snare is tightened, and a 0.5% suspension of fluorescent zinc cadmium sulfate particles (1-10 μM) Duke Scientific Corp.(Palo Alto, CA) is perfused through the heart; this stains all of the myocardium, except that area-at-risk for infarct development (area-at-risk). The heart is removed from the Langendorff apparatus, blotted dry, wrapped in aluminum foil and stored overnight at -20°C. The next day, the heart is sliced into 2 mm transverse sections from the apex to the top of the ventricles. The slices are stained with 1% triphenyl tetrazolium chloride (TTC) in phosphate-buffered saline for 20 min at 37°C. Since TTC reacts with living tissue (containing NAD-dependent dehydrogenases), this stain differentiates between living (red stained) tissue, and dead tissue (unstained infarcted tissue). The infarcted area (no stain) and the area-at-risk (no fluorescent particles) are calculated for each slice of left ventricle using a precalibrated image analyzer. To normalize the ischemic injury for differences in the area-at-risk between hearts, the data is expressed as the ratio of infarct area *vs.* area-at-risk (%IA/AAR). All data are expressed as mean± SE and compared statistically using a Mann-Whitney non-parametric test with a Bonferroni correction for multiple comparisons. Significance is considered as $p < 0.05$.

The results from the above *in vitro* test demonstrate that compounds of this invention induce significant cardioprotection relative to the control group.

The therapeutic effects of the compounds of this invention in preventing heart tissue damage resulting from an ischemic insult can also be demonstrated *in vivo* along lines presented in Liu et al. (Circulation, Vol. 84:350-356, 1991) as

447

described specifically herein. The *in vivo* assay tests the cardioprotection of the test compound relative to the control group which receives saline vehicle. Cardioprotection, as indicated by a reduction in infarcted myocardium, can be induced pharmacologically using intravenously administered adenosine receptor agonists in intact, anesthetized rabbits studied as an *in vivo* model of myocardial ischemic preconditioning (Liu et al., Circulation 84:350-356, 1991). The *in vivo* assay tests whether compounds can pharmacologically induce cardioprotection, i.e., reduced myocardial infarct size, when parenterally administered to intact, anesthetized rabbits. The effects of the compounds of this invention can be compared to ischemic preconditioning. The methodology is described below.

Surgery: New Zealand White male rabbits (3-4 kg) are anesthetized with sodium pentobarbital as a bolus dose (30 mg/kg, i.v.) followed by an infusion (100 mg/kg/hr, i.v.) to maintain a surgical plane of anesthesia. A tracheotomy is performed via a ventral midline cervical incision and the rabbits are ventilated with 100% oxygen using a positive pressure ventilator. The ventilation is adjusted to maintain pH and PCO_2 within physiological ranges. Body temperature is held constant at 38°C using a heating pad. Catheters are placed in the left jugular vein for drug administration and in the left carotid artery for blood pressure measurements. The hearts are then exposed through a left thoracotomy and a snare (00 silk) placed around a prominent branch of the left coronary artery approximately two-thirds of the distance from the apex of the heart. Ischemia is induced by pulling the snare tight. Releasing the snare allows the ischemic area to reperfuse. Myocardial ischemia is evidenced by regional cyanosis; reperfusion is evidenced by reactive hyperemia.

Protocol: Once arterial pressure and heart rate have been stable for at least 120 minutes the test is started. Ischemic preconditioning is induced by occluding the coronary artery for 5 min followed by a 10 min reperfusion. Pharmacological preconditioning is induced by infusing test compound over, for example, 5 minutes and allowing 10 minutes before further intervention. Following ischemic preconditioning, pharmacological preconditioning or no conditioning (unconditioned, vehicle control) the artery is occluded for 30 minutes and then reperfused for two hours to induce myocardial infarction.

At the end of the 2 hour reperfusion period, the hearts are quickly removed, placed on a Langendorff apparatus, and perfused for 1 minute with normal saline heated to body temperature (38°C). The silk suture used as the snare is then tied tightly to reocclude the artery and a 0.5% suspension of fluorescent zinc cadmium sulphate particles (1-10 µm) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) is infused with the perfusate to stain all of the myocardium except for the area at risk (nonfluorescent ventricle). The hearts are then removed from the apparatus, blotted dry, wrapped in aluminum foil and stored overnight at -20°C. On the following day, the ventricles are sliced into 2 mm transverse slices sections from apex to base and stained with 1% triphenyl tetrazolium chloride (TTC) in phosphate buffered saline for 20 minutes at 38°C. Since TTC reacts with living tissue (NAD-dependent dehydrogenase present), this stain differentiates between living (red stained) tissue, and dead tissue (unstained infarcted tissue). The infarcted area (no stain) and the area at risk (no fluorescent particles) are calculated for each slice of left ventricle using a pre-calibrated image analyzer. To normalize the ischemic injury for differences in the area at risk between hearts, the data is expressed as the ratio of infarct area vs. area at risk (%IA/AAR). All data are expressed as Mean±SEM and compared statistically using single factor ANOVA or Mann Whitney non parametric test. Significance is considered as $p<0.05$.

The compounds of this invention can be tested for their utility in reducing or preventing ischemic or hypoxic injury in non-cardiac tissues, for example, the brain, or the liver, utilizing procedures reported in the scientific literature. The compounds of this invention in such tests can be administered by the preferred route and vehicle of administration and at the preferred time of administration either prior to the ischemic episode, during the ischemic or hypoxic episode, following the Ischemic or hypoxic episode (reperfusion period) or during any of the below-mentioned experimental stages.

The benefit of the invention to reduce ischemic or hypoxic brain damage can be demonstrated, for example, in mammals using the method of Park, et al, (Ann. Neurol. 1988;24:543-551). According to the procedure of Park, et al., adult male Sprague Dawley rats are anesthetized initially with 2% halothane, and thereafter by mechanical ventilation with a nitrous oxide-oxygen mixture (70%:30%) containing 0.5-1% halothane. A tracheostomy is then performed. The stroke volume of the

ventilator is adjusted to maintain arterial carbon dioxide tension at approximately 35 mm Hg and adequate arterial oxygenation (PaO_2>90 mm Hg). Body temperature can be monitored by a rectal thermometer, and the animals can be maintained normothermic, if necessary, by external heating. The animals next undergo subtemporal craniectomy to expose the main trunk of the left middle cerebral artery (MCA) under an operating microscope, and the exposed artery is occluded with microbipolar coagulation to generate large ischemic lesions in the cerebral cortex and basal ganglia. After three hours of MCA occlusion, the rats are deeply anesthetized with 2% halothane and a thoracotomy is performed to infuse heparinized saline into the left ventricle. The effluent is collected via an incision of the right atrium. The saline washout is followed by approximately 200 ml of a 40% formaldehyde, glacial acetic acid and absolute methanol solution (FAM; 1:1:8, v/v/v), then the animals are decapitated and the head is stored in fixative for 24 hours. The brain is then removed, dissected, embedded in paraffin wax, and sectioned (approximately 100 sections of 0.2mm per brain). The sections are then stained with hematoxylin-eosin or with a combination of cresyl violet and Luxol® fast blue, and examined by light microscopy to identify and quantitate the ischemic damage using a precalibrated image analyzer. The ischemic volumes and areas are expressed in absolute units (mm^3 and mm^2) and as a percentage of the total region examined. The effect of the compounds, compositions and methods of this invention to reduce ischemic brain damage induced by MCA occlusion is noted based on a reduction in the area or volume of relative or absolute ischemic damage in the brain sections from the rats in the treatment group compared to brain sections from rats in a placebo-treated control group.

Other methods which could alternatively be utilized to demonstrate the benefit of the invention to reduce ischemic or hypoxic brain damage include those described by Nakayama, et al. in Neurology 1988,38:1667-1673; Memezawa, et al. in Stroke 1992,23:552-559; Folbergrova, et al. in Proc. Natl. Acad. Sci 1995,92:5057-5059; and Gotti, et al. in Brain Res. 1990,522:290-307.

The benefit of the compounds, compositions and methods of this invention to reduce ischemic or hypoxic liver damage can be demonstrated, for example, in mammals using the method of Yokoyama, et al. (Am. J. Physiol. 1990;258:G564-G570). According to the procedure of Yokoyama, et al., fasted adult male Sprague

Dawley rats are anesthetized with sodium pentobarbital (40 mg/kg i.p.), then the animals are tracheotomized and mechanically ventilated with room air. The liver is extirpated and placed in an environmental chamber maintained at constant temperature (37°C), then perfused through the portal vein at a constant pressure of 15 cm H_2O with a modified, hemoglobin-free Krebs-Henseleit buffer (in mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 27 $NaHCO_3$, 2.5 $CaCl_2$, 1.2 $MgSO_4$, 1.2 KH_2PO_4, 0.05 EDTA, and 11 mM glucose, plus 300 U heparin). The pH of the perfusate is maintained at 7.4 by gassing the buffer with 95% O_2 - 5% CO_2. Each liver is perfused at a flow rate of 20 ml/min in a single-pass manner for a 30 min washout and equilibration period (preischemic period), followed by a 2 hour period of global ischemia, and then a 2 hour period of reperfusion under conditions identical to the preischemic period. Aliquots (20 ml) of the perfusate are collected during the preischemic period, immediately after the occlusive ischemic period, and every 30 min of the 2 hour reperfusion period. The perfusate samples are assayed for the appearance of hepatocellular enzymes, for example, aspartate amino-transferase (AST), alanine amino-transferase (ALT), and lactate dehydrogenase (LDH), which are taken to quantitatively reflect the degree of ischemic liver tissue damage during the procedure. AST, ALT, and LDH activities in the perfusate can be determined by several methods, for example, by the reflectometry method using an automatic Kodak Ektachem 500 analyzer reported by Nakano, et al. (Hepatology 1995;22:539-545). The effect of the compounds, compositions and methods of this invention in reducing ischemic liver damage induced by occlusion is noted based on a reduction in the release of hepatocellular enzymes immediately following the occlusive period and/or during the postischemic-reperfusion period in the perfused livers from the rats in the treatment group compared to perfused livers from rats in a placebo-treated control group.

Other methods and parameters which could alternatively be utilized to demonstrate the benefit of the compounds, compositions and methods of this invention in reducing ischemic or hypoxic liver damage include those described by Nakano, et al. (Hepatology 1995;22:539-545).

Measurement of Human NHE-1 Inhibitory Activity

Methodologies for measurement of human NHE-1 activity and inhibitor potency are based on those published by Watson et al., Am. J. Physiol., 24:G229-

G238, 1991), where NHE-mediated recovery of intracellular pH is measured following intracellular acidification. Thus, fibroblasts stably expressing human NHE-1 (Counillon, L. et al., Mol. Pharmacol., 44:1041-1045 (1993) are plated onto collagen coated 96 well plates (50,000/well) and grown to confluence in growth media (DMEM high glucose, 10% fetal bovine serum, 50 u/ml penicillin and streptomycin). Confluent plates are incubated for 30 min at 37 °C with the pH sensitive fluorescent probe BCECF (5 μM; Molecular Probes, Eugene, OR). BCECF loaded cells are incubated for 30 min at 37°C in acid loading media (70 mM choline chloride, 50 mM $NHCl_4$, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1.8 mM $CaCl_2$, 5 mM glucose, 10 mM HEPES, pH 7.5), and then placed in a Fluorescent Imaging Plate Reader (Molecular Devices, CA). BCECF fluorescence is monitored using excitation and emission wavelengths of 485 nM and 525 nM, respectively. Intracellular acidification is initiated via rapid replacement of acid loading media with recovery media (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 1.8 mM $CaCl_2$, 5 mM glucose, 10 mM HEPES, pH 7.5) ± test compound, and NHE-mediated recovery of intracellular pH is monitored as the subsequent time-dependent increase BCECF fluorescence. The potency of human NHE-1 inhibitors is calculated as the concentration that reduces recovery of intracellular pH by 50% (IC_{50}). Under these conditions reference NHE inhibitors amiloride and HOE-642 had IC_{50} values for human NHE-1 of 50 μM and 0.5 μM, respectively.

ALDOSE REDUCTASE INHIBITOR ASSAYS

Male Sprague-Dawley rats are rendered diabetic by injection of streptozocin at 55 mg/kg, i.v., in pH 4.5 citrate buffer. They are fed ad libitum in controlled conditions of housing, temperature and lighting. After five weeks of diabetes, the rats are anesthetized with an overdose of pentobarbital, and tissues are rapidly removed and analyzed for sorbitol and fructose.

Sorbitol levels are analyzed according to the method of Donald M. Eades et al., "Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol and Myoinositol Mixtures From Biological Sources", Journal of Chromatography, 490, 1-8, (1989).

Fructose in rat tissues is enzymatically measured using a modification of the method of Ameyama (Methods in Enzymology, 89:20-29, 1982), in which ferricyanide was replaced by resazurin, a dye that is reduced to the highly fluorescent resorufin. The amount of resorufin fluorescence is stoichiometric with

452

the amount of fructose oxidized by fructose dehydrogenase. The assay contains 0.1 ml neutralized 6% perchloric acid nerve extract in a final volume of 1.5 ml. Following incubation for 60 minutes at room temperature in a closed drawer, sample fluorescence is determined at excitation = 560 nm, emission =580 nm with slits of 5 mm each in a Perkin-Elmer model 650-40 fluorescence spectrophotometer. Fructose concentrations are calculated by comparison with a series of known fructose standards.

Measurement of SDH Activity

Male Sprague-Dawley rats (350-400 g) are used for these experiments. Diabetes is induced in some of the rats by a tail vein injection of streptozocin, 85 mg/kg. Twenty-four hours later, 4 groups of diabetic rats are given a single dose of the test compound of formula I of this invention (0.001 to 100 mg/kg) by oral gavage. Animals are sacrificed 4-6 hours after dosing and blood and sciatic nerves are harvested. Tissues and cells are extracted with 6% perchloric acid.

Sorbitol in erythrocytes and nerves is measured by a modification of the method of R. S. Clements et al. (Science, 166: 1007-8, 1969). Aliquots of tissue extracts are added to an assay system which has final concentrations of reagents of 0.033 M glycine, pH 9.4, 800 mM ß-nicotine adenine dinucleotide, and 4 units/ml of sorbitol dehydrogenase. After incubation for 30 minutes at room temperature, sample fluorescence is determined on a fluorescence spectrophotometer with excitation at 366 nm and emission at 452 nm. After subtracting appropriate blanks, the amount of sorbitol in each sample is determined from a linear regression of sorbitol standards processed in the same manner as the tissue extracts.

Fructose is determined by a modification of the method described by M. Ameyama, Methods in Enzymology, 89: 20-25 (1982). Resazurin is substituted for ferricyanide. Aliquots of tissue extracts are added to the assay system, which has final concentrations of reagents of 1.2 M citric acid, pH 4.5, 13 mM resazurin, 3.3 units/ml of fructose dehydrogenase and 0.068% Triton X-100. After incubation for 60 minutes at room temperature, sample fluorescence is determined on a fluorescence spectrophotometer with excitation at 560 nm and emission at 580 nm. After subtracting appropriate blanks, the amount of fructose in each sample is determined from a linear regression of fructose standards processed in the same manner as the tissue extracts.

SDH activity is measured by a modification of the method described by U. Gerlach, Methodology of Enzymatic Analyses, edited by H. U. Bergmeyer, 3 112-117 (1983). Aliquots of sera or urine are added to the assay system, which has final concentrations of reagents of 0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.4, 5 mM NAD, 20 mM sorbitol, and 0.7 units/ml of sorbitol dehydrogenase. After incubation for 10 minutes at room temperature, the average change in sample absorbance is determined at 340 nm. SDH activity was presented as milliOD_{340} units/minute (OD_{340} = optical density at 340 nm).

Glycogen Phosphorylase Inhibitor Assays

The three different purified glycogen phosphorylase (GP) isoenzymes, wherein glycogen phosphorylase is in the activated "a" state (referred to as glycogen phosphorylase a, or the abbreviation GPa), and referred to here as human liver glycogen phosphorylase a (HLGPa), human muscle glycogen phosphorylase a (HMGPa), and human brain glycogen phosphorylase a (HBGPa), can be obtained by the following procedures.

Expression and fermentation

The HLGP and HMGP cDNAs are expressed from plasmid pKK233-2 (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) in *E. coli* strain XL-1 Blue (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA). The strain is inoculated into LB medium (consisting of 10 g tryptone, 5 g yeast extract, 5 g NaCl, and 1 ml 1N NaOH per liter) plus 100 mg/L ampicillin, 100 mg/L pyridoxine and 600 mg/L $MnCl_2$ and grown at 37°C to a cell density of OD_{650}= 1.0. At this point, the cells are induced with 1 mM isopropyl-1-thio-ß-D-galactoside (IPTG). Three hours after induction the cells are harvested by centrifugation and cell pellets are frozen at -70°C until needed for purification.

The HBGP cDNA can be expressed by several methodologies, for example, by the method described by Crerar, et al. (J. Biol. Chem. 270:13748-13756). The method described by Crerar, et al. (J. Biol. Chem. 270:13748-13756) for the expression of HBGP is as follows: the HBGP cDNA can be expressed from plasmid pTACTAC in *E. Coli* strain 25A6. The strain is inoculated into LB medium (consisting of 10 g tryptone, 5 g yeast extract, 5 g NaCl, and 1 ml 1N NaOH per liter) plus 50 mg/L ampicillin and grown overnight, then resuspended in fresh LB medium plus 50 mg/L ampicillin, and reinoculated

into a 40X volume of LB/amp media containing 250 µM isopropyl-1-thio-ß-D-galactoside (IPTG), 0.5 mM pyridoxine and 3 mM $MgCl_2$ and grown at 22°C for 48-50 hours. The cells can then be harvested by centrifugation and cell pellets are frozen at -70°C until needed for purification.

The HLGP cDNA is expressed from plasmid pBlueBac III (Invitrogen Corp., San Diego, CA) which is cotransfected with BaculoGold Linear Viral DNA (Pharmingen, San Diego, CA) into Sf9 cells. Recombinant virus is subsequently plaque-purified. For production of protein, Sf9 cells grown in serum-free medium are infected at a multiplicity of infection (moi) of 0.5 and at a cell density of $2x10^6$ cells/ml. After growth for 72 hours at 27°C, cells are centrifuged, and the cell pellets frozen at -70°C until needed for purification. Purification of Glycogen Phosphorylase expressed in *E. coli*

The *E. coli* cells in pellets described above are resuspended in 25 mM ß-glycerophosphate (pH 7.0) with 0.2 mM DTT, 1 mM $MgCl_2$, plus the following protease inhibitors:

0.7 µg/mL	Pepstatin A
0.5 µg/mL	Leupeptin
0.2 mM	phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), and
0.5 mM	EDTA,

lysed by pretreatment with 200 µg/mL lysozyme and 3 µg/mL DNAase followed by sonication in 250 mL batches for 5 x 1.5 minutes on ice using a Branson Model 450 ultrasonic cell disrupter (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). The *E. coli* cell lysates are then cleared by centrifugation at 35,000 X g for one hour followed by filtration through 0.45 micron filters. GP in the soluble fraction of the lysates (estimated to be less than 1% of the total protein) is purified by monitoring the enzyme activity (as described in GPa Activity Assay section, below) from a series of chromatographic steps detailed below.

Immobilized Metal Affinity Chromatography (IMAC)

This step is based on the method of Luong et al (Luong et al. Journal of Chromatography (1992) 584, 77-84.). 500 mL of the filtered soluble fraction of cell lysates (prepared from approximately 160 - 250 g of original cell pellet) are loaded onto a 130 mL column of IMAC Chelating-Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) which has been charged with 50 mM

$CuCl_2$ and 25 mM ß-glycerophosphate, 250 mM NaCl and 1 mM imidazole at pH 7 equilibration buffer. The column is washed with equilibration buffer until the A_{280} returns to baseline. The sample is then eluted from the column with the same buffer containing 100 mM imidazole to remove the bound GP and other bound proteins. Fractions containing the GP activity are pooled (approximately 600-mL), and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), DL-dithiothreitol (DTT), phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), leupeptin and pepstatin A are added to obtain 0.3 mM, 0.2 mM, 0.2 mM, 0.5 µg/mL and 0.7 µg/mL concentrations respectively. The pooled GP is desalted over a Sephadex G-25 column (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) equilibrated with 25 mM Tris-HCl (pH 7.3), 3 mM DTT buffer (Buffer A) to remove imidazole and is stored on ice until the second chromatographic step.

5'- AMP-Sepharose Chromatography

The desalted pooled GP sample (approximately 600mL) is next mixed with 70 mL of 5'-AMP Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) which has been equilibrated with Buffer A (see above). The mixture is gently agitated for one hour at 22°C then packed into a column and washed with Buffer A until the A_{280} returns to baseline. GP and other proteins are eluted from the column with 25 mM Tris-HCl, 0.2 mM DTT and 10 mM adenosine 5'-monophosphate (AMP) at pH 7.3 (Buffer B). GP-containing fractions are pooled following identification by determining enzyme activity (described below) and visualizing the M_r approximately 97 kdal GP protein band by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) followed by silver staining (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) and then pooled. The pooled GP is dialyzed into 25 mM ß-glycerophosphate, 0.2 mM DTT, 0.3 mM EDTA, 200 mM NaCl, pH 7.0 buffer (Buffer C) and stored on ice until use.

Prior to use of the GP enzyme, the enzyme is converted from the inactive form as expressed in *E. coli* strain XL-1 Blue (designated GPb) (Stragene Cloning Systems, La Jolla, California), to the active form (designated GPa) by the procedure described in Section (A) Activation of GP below.

Purification of Glycogen Phosphorylase expressed in Sf9 cells

The Sf9 cells in pellets described above are resuspended in 25 mM ß-glycerophosphate (pH 7.0) with 0.2 mM DTT, 1 mM $MgCl_2$, plus the following protease inhibitors:

0.7 µg/mL	Pepstatin A	
0.5 µg/mL	Leupeptin	
0.2 mM	phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), and	
0.5 mM	EDTA,	

lysed by pretreatment with 3 µg/mL DNAase followed by sonication in batches for 3 x 1 minutes on ice using a Branson Model 450 ultrasonic cell disrupter (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). The Sf9 cell lysates are then cleared by centrifugation at 35,000 X g for one hour followed by filtration through 0.45 micron filters. GP in the soluble fraction of the lysates (estimated to be 1.5% of the total protein) is purified by monitoring the enzyme activity (as described in GPa Activity Assay section, below) from a series of chromatographic steps detailed below.

Immobilized Metal Affinity Chromatography (IMAC)

Immobilized Metal Affinity Chromatography is performed as described in the section above. The pooled, desalted GP is then stored on ice until further processed.

Activation of GP

Before further chromatography, the fraction of inactive enzyme as expressed in Sf9 cells (designated GPb) is converted to the active form (designated GPa) by the following procedure described in Section (A) Activation of GP below.

Anion Exchange Chromatography

Following activation of the IMAC purified GPb to GPa by reaction with the immobilized phosphorylase kinase, the pooled GPa fractions are dialyzed against 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, containing 0.5 mM DTT, 0.2 mM EDTA, 1.0 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 1.0 µg/mL leupeptin and 1.0 µg/mL pepstatin A. The sample is then loaded onto a MonoQ Anion Exchange Chromatography column (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey). The column is washed with equilibration buffer until the A_{280} returns to baseline.

The sample is then eluted from the column with a linear gradient of 0-0.25 M NaCl to remove the bound GP and other bound proteins. GP-containing fractions elute between 0.1-0.2 M NaCl range, as detected by monitoring the eluant for peak protein absorbance at A_{280}. The GP protein is then identified by visualizing the M, approximately 97 kdal GP protein band by sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) followed by silver staining (2D-silver Stain II "Dalichi Kit", Dalichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) and then pooled. The pooled GP is dialyzed into 25 mM N,N-bis[2-Hydroxyethyl]-2-aminoethanesulfonic acid, 1.0 mM DTT, 0.5 mM EDTA, 5 mM NaCl, pH 6.8 buffer and stored on ice until use.

Determination of GP Enzyme Activity

A) Activation of GP: Conversion of GPb to GPa

Prior to the determination of GP enzyme activity, the enzyme is converted from the inactive form as expressed in *E. coli* strain XL-1 Blue (designated GPb) (Stragene Cloning Systems, La Jolla, California), to the active form (designated GPa) by phosphorylation of GP using phosphorylase kinase as follows. The fraction of inactive enzyme as expressed in Sf9 cells (designated GPb) is also converted to the active form (designated GPa) by the following procedure.

GP reaction with Immobilized Phosphorylase Kinase

Phosphorylase kinase (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) is immobilized on Affi-Gel 10 (BioRad Corp., Melvile, NY) as per the manufacturer's instructions. In brief, the phosphorylase kinase enzyme (10 mg) is incubated with washed Affi-Gel beads (1 mL) in 2.5 mL of 100 mM HEPES and 80 mM $CaCl_2$ at pH 7.4 for 4 hours at 4°C. The Affi-Gel beads are then washed once with the same buffer prior to blocking with 50 mM HEPES and 1 M glycine methyl ester at pH 8.0 for one hour at room temperature. Blocking buffer is removed and replaced with 50 mM HEPES (pH 7.4), 1 mM ß-mercaptoethanol and 0.2% NaN_3 for storage. Prior to use to convert GPb to GPa, the Affi-Gel immobilized phosphorylase kinase beads are equilibrated by washing in the buffer used to perform the kinase reaction, consisting of 25 mM ß-glycerophosphate, 0.3 mM DTT, and 0.3mM EDTA at pH 7.8 (kinase assay buffer).

The partially purified, inactive GPb obtained from 5'-AMP-Sepharose chromatography above (from *E. coli*) or the mixture of GPa and GPb obtained

from IMAC above (from Sf9 cells) is diluted 1:10 with the kinase assay buffer then mixed with the aforementioned phosphorylase kinase enzyme immobilized on the Affi-Gel beads. NaATP is added to 5 mM and $MgCl_2$ to 6 mM. The resulting mixture is mixed gently at 25°C for 30 to 60 minutes. The sample is removed from the beads and the percent activation of GPb by conversion to GPa is estimated by determining GP enzyme activity in the presence and absence of 3.3 mM AMP. The percentage of total GP enzyme activity due to GPa enzyme activity (AMP-independent) is then calculated as follows:

$$\% \text{ of total HLGPa} = \frac{\text{HLGP activity - AMP}}{\text{HLGP activity + AMP}}$$

Alternately, the conversion of GPb to GPa can be monitored by isoelectric focusing, based on the shift in electrophoretic mobility that is noted following conversion of GPb to GPa. GP samples are analyzed by isoelectric focusing (IEF) utilizing the Pharmacia PfastGel System (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) using precast gels (pI range 4-6.5) and the manufacturer's recommended method. The resolved GPa and GPb bands are then visualized on the gels by silver staining (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan). Identification of GPa and GPb is made by comparison to *E. coli* derived GPa and GPb standards that are run in parallel on the same gels as the experimental samples.

B) GPa Activity Assay

The disease/condition treating/preventing activities described herein of the glycogen phosphorylase inhibitor compounds of this invention can be indirectly determined by assessing the effect of the compounds of this invention on the activity of the activated form of glycogen phosphorylase (GPa) by one of two methods; glycogen phosphorylase a activity is measured in the forward direction by monitoring the production of glucose-1-phosphate from glycogen or by following the reverse reaction, measuring glycogen synthesis from glucose-1-phosphate by the release of inorganic phosphate. All reactions can be run in triplicate in 96-well microtiter plates and the change in absorbance due to formation of the reaction product is measured at the wavelength specified below in a MCC/340 MKII Elisa Reader (Lab Systems, Finland), connected to a Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama).

To measure the GPa enzyme activity in the forward direction, the production of glucose-1-phosphate from glycogen is monitored by the multienzyme coupled general method of Pesce et al. [Pesce, M.A., Bodourian, S.H., Harris, R.C. and Nicholson, J.F. (1977) Clinical Chemistry 23, 1711-1717] modified as follows: 1 to 100 µg GPa, 10 units phosphoglucomutase and 15 units glucose-6-phosphate dehydrogenase (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) are diluted to 1 mL in Buffer A (described hereinafter). Buffer A is at pH 7.2 and contains 50 mM HEPES, 100 mM KCl, 2.5 mM ethyleneglycoltetraacetic acid (EGTA), 2.5 mM $MgCl_2$, 3.5 mM KH_2PO_4 and 0.5 mM dithiothreitol. 20 µl of this stock is added to 80 µl of Buffer A containing 0.47 mg/mL glycogen, 9.4 mM glucose, 0.63 mM of the oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP+). The compounds to be tested are added as 5 µL of solution in 14% dimethylsulfoxide (DMSO) prior to the addition of the enzymes. The basal rate of GPa enzyme activity in the absence of inhibitors is determined by adding 5 µL of 14% DMSO and a fully-inhibited rate of GPa enzyme activity is obtained by adding 20 µL of 50 mM of the positive control test substance, caffeine. The reaction is followed at room temperature by measuring the conversion of oxidized NADP+ to reduced NADPH at 340 nm.

To measure the GPa enzyme activity in the reverse direction, the conversion of glucose-1-phosphate into glycogen plus inorganic phosphate is measured by the general method described by Engers et al. [Engers, H.D., Shechosky, S. and Madsen, N.B. (1970) Can. J. Biochem. 48, 746-754] modified as follows: 1 to 100 µg GPa is diluted to 1 mL in Buffer B (described hereinafter). Buffer B is at pH 7.2 and contains 50 mM HEPES, 100 mM KCl, 2.5 mM EGTA, 2.5 mM $MgCl_2$ and 0.5 mM dithiothreitol. 20 µL of this stock is added to 80 µL of Buffer B with 1.25 mg/mL glycogen, 9.4 mM glucose, and 0.63 mM glucose-1-phosphate. The compounds to be tested are added as 5 µL of solution in 14% DMSO prior to the addition of the enzyme. The basal rate of GPa enzyme activity in the absence of added inhibitors is determined by adding 5 µL of 14% DMSO and a fully-inhibited rate of GPa enzyme activity is obtained by adding 20 µL of 50 mM caffeine. This mixture is incubated at room temperature for 1 hour and the inorganic phosphate released from the glucose-1-phosphate is measured by the general method of Lanzetta et al. [Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S. and

Candia, O.A. (1979) Anal. Biochem. 100, 95-97] modified as follows: 150 µL of 10 mg/mL ammonium molybdate, 0.38 mg/mL malachite green in 1 N HCl is added to 100 µL of the enzyme mix. After a 20 minute incubation at room temperature, the absorbance is measured at 620 nm.

The above assays carried out with a range of concentrations of test compound allows the determination of an IC_{50} value (concentration of test compound required for 50% inhibition) for the *in vitro* inhibition of GPa enzyme activity by that test compound.

Administration of the compounds of this invention can be via any method which delivers a compound of this invention preferentially to the desired tissue (e.g., liver and/or cardiac tissues). These methods include oral routes, parenteral, intraduodenal routes, etc. Generally, the compounds of the present invention are administered in single (e.g., once daily) or multiple doses or via constant infusion.

The compounds of this invention are useful, for example, in reducing or minimizing damage effected directly to any tissue that may be susceptible to either ischemia/reperfusion injury or injury resulting from hypoxia (e.g., heart, brain, lung, kidney, liver, gut, skeletal muscle, retina) as the result of an ischemic or hypoxic event (e.g., myocardial infarction). The active compound is therefore usefully employed prophylactically to prevent, i.e. (prospectively or prophylactically) to blunt or stem, tissue damage (e.g., myocardial tissue) in patients who are at risk for ischemia or hypoxia (e.g., myocardial ischemia).

Generally, the compounds of this invention are administered orally, or parenterally (e.g., intravenously, intramuscularly, subcutaneously or intramedullary). Topical administration may also be indicated, for example, where the patient is suffering from gastrointestinal disorders or whenever the medication is best applied to the surface of a tissue or organ as determined by the attending physician.

The amount and timing of compounds administered will, of course, be dependent on the subject being treated, on the severity of the affliction, on the manner of administration and on the judgement of the prescribing physician. Thus, because of patient to patient variability, the dosages given below are a guideline and the physician may titrate doses of the drug to achieve the treatment that the physician considers appropriate for the patient. In considering the degree of treatment desired, the physician must balance a variety of factors such as age of

the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases (e.g., cardiovascular disease).

Thus, for example, in one mode of administration the compounds of this invention may be administered just prior to surgery (e.g., within twenty-four hours before surgery, for example, cardiac surgery), during and/or subsequent to surgery (e.g., within twenty-four hours after surgery) where there is risk of ischemia (e.g., mycoardial ischemia). In another mode of administration, the compounds of this invention are administered with an initial loading dose (e.g., bolus injection or infusion) prior to surgery followed by a constant infusion prior to, during and post surgery. The compounds of this invention may also be administered in a chronic daily mode.

An amount of a compound of this invention is used that is effective for ischemic or hypoxic protection. A preferred dosage is about 0.001 to about 100 mg/kg/day of a compound of this invention. An especially preferred dosage is about 0.01 to about 50 mg/kg/day of a compound of this invention.

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered individually or together in any conventional oral, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular injection), rectal or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be

combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For purposes of parenteral administration, solutions, for example, in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain, for example, 0.0001%-95% of the compound(s) of this invention. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the disease/condition of the subject being treated.

Advantageously, the present invention also provides kits for use by a consumer having, or at risk of having, a disease or condition resulting from, for example, ischemia or hypoxia, which can be ameliorated by an A_3 agonist. Such kits include a suitable dosage form such as an injectable parenteral solution particularly adapted for intravenous or intramuscular injection and instructions describing the method of using such dosage form to reduce the risk of tissue damage to the consumer. The instructions would direct the consumer or medical personnel to administer the parenteral solution according to administration modes

known to those skilled in the art. Such kits could advantageously be packaged and sold in single or multiple parenteral kits units.

The two different compounds of the combination of this invention can be co-administered simultaneously or sequentially in any order, or as a single pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and an aldose reductase inhibitor as described above or a glycogen phosphorylase inhibitor as described above or a sorbitol dehydrogenase inhibitor or a cardiovascular agent.

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of Formula I, a prodrug thereof or a salt of such compound or prodrug and a second compound as described above. The kit comprises a means for containing the separate compositions such as a container, a divided bottle or a divided foil packet. Typically, the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on

the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of Formula I compound can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory aid is a battery powered microchip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

The compounds of this invention generally will be administered in a convenient formulation. The following formulation examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the present invention.

In the formulations which follow, "active ingredient" means a compound(s) of this invention.

Formulation 1: Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	0.25-100
Starch, NF	0-650
Starch flowable powder	0-50
Silicone fluid 350 centistokes	0-15

A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

Formulation 2: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	0.25-100
Cellulose, microcrystalline	200-650
Silicon dioxide, fumed	10-650
Stearate acid	5-15

The components are blended and compressed to form tablets.

Alternatively, tablets each containing 0.25-100 mg of active ingredients are made up as follows:

Formulation 3: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	0.25-100
Starch	45
Cellulose, microcrystalline	35
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4
Sodium carboxymethyl cellulose	4.5
Magnesium stearate	0.5
Talc	1

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50° - 60°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets.

Suspensions each containing 0.25-100 mg of active ingredient per 5 ml dose are made as follows:

Formulation 4: Suspensions

Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
Active ingredient	0.25-100 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 mg
Benzoic acid solution	0.10 mL
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified Water to	5 mL

The active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form smooth paste. The benzoic acid solution, flavor, and color are diluted with some of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

An aerosol solution is prepared containing the following ingredients:

Formulation 5: Aerosol

Ingredient	Quantity (% by weight)
Active ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	74.00

The active ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to 30°C, and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remaining propellant. The valve units are then fitted to the container.

Suppositories are prepared as follows:

Formulation 6: Suppositories

Ingredient	Quantity (mg/suppository)
Active ingredient	250
Saturated fatty acid glycerides	2,000

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimal necessary heat. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2 g capacity and allowed to cool.

An intravenous formulation is prepared as follows:

Formulation 7: Intravenous Solution

Ingredient	Quantity
Active ingredient	25 mg-10,000 mg
Isotonic saline	1,000 mL

The solution of the above ingredients is intravenously administered to a patient.

The active ingredient above may also be a combination of agents.

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

NMR spectra were recorded on a Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), a Bruker AM-300 spectrometer (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) or a Varian Unity 400 at about 23°C at 300 or 400 MHz for proton. Chemical shifts are expressed in parts per million downfield from tetramethylsilane. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet, q, quartet; m, multiplet; bs,=broad singlet. Resonances designated as exchangeable did not appear in a separate NMR experiment where the sample was shaken with several drops of D_2O in the same solvent. Atmospheric pressure chemical ionization mass spectra (APCIMS) were obtained on a Fisons Platform II Spectrometer. Chemical ionization mass spectra (CIMS) were obtained on a Hewlett-Packard 5989 instrument (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (ammonia ionization, PBMS). Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}Cl/^{37}Cl$-containing ions and 1:1 for $^{79}Br/^{81}Br$-containing ions) and M is based on ^{35}Cl and ^{79}Br. In some cases only representative ^1H NMR and APCIMS peaks are given.

Column chromatography was performed with either Baker Silica Gel (40 μm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) or Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) in glass columns or in Flash 40™ or Flash 12™ (Biotage, Charlottesville, VA) columns under nitrogen pressure. Radial Chromatography was performed using a Chromatron, (Harrison Research, Palo Alto, CA.) Unless otherwise specified, reagents were used as obtained from commercial sources. Dimethylformamide, 2-propanol, tetrahydrofuran, and dichloromethane used as reaction solvents were the anhydrous grade supplied by Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin).

Microanalyses were performed by Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. The terms "concentrated" and "coevaporated" refer to removal of solvent at water aspirator pressure on a rotary evaporator with a bath temperature of less than 50°C. The abbreviation "min" and "h" stand for "minutes" and "hours" respectively and rt stands for room temperature.

Reference to the hydrochloride salt in the Example names below includes mono-or di-salts as appropriate in the particular Example.

Example 1

BOC Cleavage

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide. (5-{6-[5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-2-methylcarbamoyltetrahydrofuran-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (1.0 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL). After adding H_2O (10 mL) and then methanesulfonic acid (1.5 mL, 15 mmol), the reaction was stirred for 6 h at 70 °C and then 15 h at room temperature. The organic solvent was removed by rotary evaporation and the remaining aqueous solution was neutralized to pH 7 with aqueous 1N NaOH solution. The title compound then precipitated out and was recovered by filtration.

Mp 152.0 - 155.0 °C; $[\alpha]_{22}$ = -30.5° (c = 0.56, MeOH)

$C_{23}H_{25}ClN_8O_5$. MW 528.96. MS 529.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H); 8.45 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.35 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.23 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.4 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.07 (bs, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.99 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.87 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.29 (s, 2H); 4.62 (bs, 2H); 4.38 - 4.32 (mult, 1H); 4.08 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.58 - 3.51 (mult, 1H); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.19 (s, 3H); 1.73 (bs, 2H).

Example 2

Acetonide Cleavage

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3,4,5,6-tetrahydroxytetrahydropyran-2-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide.

To a solution of 3-amino-5-{6-[5-chloro-2-(2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide (59 mg, 0.09 mmol) in chloroform (7 mL) was added trifluoroacetic acid (0.7 mL). This reaction was stirred under anhydrous conditions at room temperature for 2 h. After this time period water was added (10 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 5 days. The solvent was removed with a rotary evaporator and the resulting solid was then triturated with Et_2O to afford the title compound as a beige powder (60 mg).

Mp 212.0 - 218.0 °C. $C_{24}H_{30}ClN_7O_9$. MW 596.00. MS 596.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.36 (mult, 5H); 8.35 - 8.24 (mult, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.25 - 7.16 (mult, 1H); 7.10 - 6.90 (mult, 2H); 6.88 - 6.78 (mult, 1H); 6.21 - 6.16 (mult, 1H); 5.2 - 4.4 (mult, 2H); 5.02 - 4.88 (mult, 2H); 4.71 - 4.59 (mult, 2H); 4.53 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 4.30 (d, 1H, J = 6.8 Hz); 4.26 - 4.20 (mult, 1H); 4.20 - 4.11 (mult, 1H); 4.10 - 3.99 (mult, 1H); 3.95 - 3.88 (mult, 1H); 3.84 - 3.76 (mult, 1H); 3.62 - 3.55 (mult, 1H); 3.34 - 3.25 (mult, 1H); 2.61 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

Example 3

Reduction of Azide

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide.

(2S,3S,4R,5R)-3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl –4-hydroxy tetrahydrofuran-2-carboxylic acid methyl amide (456mg, 0.83mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and the reaction cooled to 0°C. After adding triphenylphosphine (304 mg, 1.2 mmol), the reaction was stirred for 30 minutes at 0°C. At the end of this time period, concentrated ammonium hydroxide (0.4 mL) and water (0.5 mL) were added and the reaction was allowed to slowly come to room temperature and stirred at room temperature for 15 h. The solvent was then removed by rotary evaporation and the product was preadsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (SiO_2, 5% then 18% methanol/CH_2Cl_2) to afford the title compound as a colorless solid.

Mp 114.2 - 115.2 °C

$[\alpha]_{22}$ = -34.34° (c = 0.265, MeOH)

$C_{25}H_{26}ClN_7O_4$. MW 523.98. MS 524.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H); 8.47 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.35 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.48 - 7.46 (mult, 2H); 7.38 - 7.33 (mult, 2H); 7.33 - 7.25 (mult, 1H); 7.25 - 7.20 (mult, 1H); 7.10 - 7.05 (mult, 2H); 6.01 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.95 - 5.85 (mult, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.85 - 4.75 (mult, 2H); 4.38 - 4.34 (mult, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.56 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 1.9 - 1.7 (mult, 2H).

The following compounds, Examples 4-93 were prepared by analogous procedures to the immediately preceding Example 3.

Example 4

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide.

Mp 99.0 - 108.0 °C

$[\alpha]_{22}$ = -29.64° (c = 0.280, MeOH)

$C_{24}H_{31}ClN_8O_5$. MW 547.02. MS 547.2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H); 8.45 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.28 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz); 7.05 (bs, 1H); 7.01 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.05 - 5.80 (mult, 1H); 4.63 (bs, 2H); 4.40 - 4.30 (mult, 1H); 4.12 (t, 3H. J = 5.5 Hz); 3.55 - 3.50 (mult, 5H); 2.70 - 2.60 (mult, 5H); 2.55 - 2.45 (mult, 4H); 2.25 - 1.95 (mult, 2H).

Example 5

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-cyclobutylmethoxybenzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide.

Mp 107.0 - 117.0 °C

$[\alpha]_{21.5}$ = -31.28° (c = 0.390, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_4$. MW 501.98. MS 501.9 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H); 8.45 - 8.40 (mult, 1H); 8.25 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.18 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz); 7.05 - 7.00 (mult, 1H); 6.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.90 - 5.80 (mult, 1H); 4.65 - 4.60 (mult, 2H); 4.35 - 4.30 (mult, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.95 (d, 2H, J = 6.2 Hz); 3.53 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.75 - 2.65 (mult, 1H); 2.63 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.05 - 1.95 (mult, 2H); 1.90 - 1.80 (mult; 4H); 1.80 - 1.70 (mult, 2H).

Example 6

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 102.0 - 108.0 °C

$[\alpha]_{21.5}$ = -28.89° (c = 0.450, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. MW 554.01. MS 553.8 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H); 8.46 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.35 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.26 (t, 1H, J = 8.1 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.6 Hz); 7.10 - 7.05 (mult, 1H); 7.05 - 7.00 (mult, 3H); 6.84 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.95 - 5.85 (mult, 1H); 5.13 (s, 2H); 4.75 - 4.65 (mult, 2H); 4.37 - 4.30 (mult, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.71 (s, 3H); 3.54 (t, 1H, J = 4.9 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.4 Hz); 1.80 - 1.75 (mult, 2H).

Example 7

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2,5-dimethoxy-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

Mp 112.0 - 115.0 °C

$[\alpha]_{21.5}$ = -30.48° (c = 0.420, MeOH)

$C_{27}H_{30}ClN_7O_6$. MW 584.04. MS 583.8 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H); 8.50 (quart, 1H, J = 3.7 Hz); 8.37 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.10 - 7.05 (mult,1H); 7.05 - 7.00 (mult, 2H); 6.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.86 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.95 - 5.90 (mult, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.75 - 4.65 (mult, 2H); 4.40 - 4.35 (mult, 1H); 4.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.78 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.67 (d, 3H, J = 3.7 Hz); 1.85 - 1.75 (mult, 2H).

Example 8

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3-chloro-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 85.0 - 90.0 °C

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. MW 558.43. MS 557.8 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H); 8.48 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.40 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.50 - 7.35 (mult, 3H); 7.24 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J =

2.7 Hz); 7.17 - 7.12 (bs, 1H); 7.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.95 - 5.85 (mult, 1H); 5.21 (s, 2H); 4.75 - 4.65 (mult, 2H); 4.40 - 4.35 (mult,1H); 4.12 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.57 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 1.85 - 1.75 (mult, 2H).

Example 9

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 88.0 - 92.0 °C

$[\alpha]_{24}$ = -19.63° (c = 0.275, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. MW 558.43. MS 558.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H); 8.49 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.39 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.53 (d, 2H, J = 8.9 Hz); 7.45 (d, 2H J = 8.9 Hz); 7.23 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 3.6 Hz); 7.09 (bs, 1H); 7.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.04 (d, 1H, J = 6.3 Hz); 5.95 - 5.87 (mult, 1H); 5.19 (s, 2H); 4.75 - 4.68 (mult, 2H); 4.41 - 4.36 (mult, 1H); 4.13 (d, 1H, J = 5.1 Hz); 3.58 (t, 1H, J = 5.1 Hz); 2.68 (d, 3H, J = 4.4 Hz); 1.91 to 1.77 (mult, 2H).

Example 10

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-chloro-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 88.0 - 92.0 °C

$[\alpha]_{24}$ = -16.67° (c = 0.36, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. MW 558.43. MS 558.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H); 8.49 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.36 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.70 - 7.65 (mult, 1H); 7.55 - 7.50 (mult, 1H); 7.42 - 7.36 (mult, 2H); 7.27 (dd, 1H, J =8.5 Hz, J = 2.6 Hz); 7.17 - 7.09 (mult, 2H); 6.03 (d, 1H, J = 4.4 Hz); 5.95 - 5.88 (mult, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.79 - 4.67 (mult, 2H); 4.40 - 4.36 (mult, 1H); 4.15 (d, 1H, J = 6.3 Hz); 3.58 (t, 1H, J = 6.3 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 1.87 - 1.77 (mult, 2H).

Example 11

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

Mp 114.0 - 118.0 °C

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. MW 517.98. MS 518.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.47 (d, 1H, J = 4.4 Hz); 8.31 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.01 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.89 (bs, 1H); 4.64 (bs, 2H); 4.36 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 4.00 - 3.87 (mult, 2H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.67 - 3.60 (mult, 1H); 3.59 - 3.50 (mult, 2H); 2.66 (d, 3H, J = 4.4 Hz); 2.60 (bs, 1H); 2.04 - 1.96 (mult, 1H); 1.78 (bs, 2H); 1.74 - 1.62 (mult, 1H).

Example 12

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(4-methyl-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 82.0 - 86.0 °C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. MW 538.01. MS 538.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (bs, 1H); 8.48 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.36 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.45 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 7.27 - 7.15 (mult, 4H); 7.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.09 (bs, 1H); 6.01 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.90 (bs, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.68 (bs, 2H); 4.38 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.56 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.34 (s, 3H); 1.82 (bs, 2H).

Example 13

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-methyl-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 76.0 - 80.0 °C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. MW 538.01. MS 538.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H); 8.48 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.35 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 7.21 - 7.15 (mult, 3H); 7.22 - 7.17 (mult, 2H); 6.01 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.88 (bs, 1H); 5.12 (s, 2H); 4.70 (bs, 2H); 4.37 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.56 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.28 (s, 3H); 1.79 (bs, 2H).

Example 14

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3-methyl-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 92.0 - 97.0 °C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. MW 538.01. MS 538.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H); 8.45 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.32 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.25 - 7.21 (mult, 3H); 7.21 - 7.16 (mult, 1H); 7.11 - 7.00 (mult, 3H); 5.99 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.87 (bs, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.67 (bs, 2H); 4.34 (bs, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.54 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.63 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.25 (s, 3H); 1.84

Example 15

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-methoxybenzyloxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 102.0 - 123.0 °C

$[\alpha]_{21}$ = -49.39° (c = 0.225, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. MW 554.01. MS 554.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.48 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.34 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.44 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz); 7.30 (td, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.08 - 7.01 (mult, 3H); 6.94 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.91 (bs, 1H); 5.12 (s, 2H); 4.68 (bs, 2H); 4.37 (t, 1H, J = 4.1 Hz); 4.11 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.82 (s, 3H); 3.57 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 1.91 (bs, 2H).

Example 16

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(furan-3-ylmethoxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 93.0 - 97.0 °C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. MW 513.94. MS 513.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H): 8.48 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.34 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.60 (s, 1H); 6.01 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.90 (bs, 1H); 5.03 (s, 2H); 4.64 (bs, 2H); 4.36 (bs, 1H); 3.56 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 3.14 (d, 1H, J = 5.2 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 1.77 (bs, 2H).

Example 17

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(4-methoxy-benzyloxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

475

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. MW 554.01. MS 553.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H); 8.44 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.32 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.37 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 7.18 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.11 - 7.04 (mult, 2H); 6.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 6.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 6.95 (bs, 1H); 5.06 (s, 2H); 4.62 - 4.59 (mult, 2H); 4.37 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.70 (s, 3H); 3.60 - 3.56 (mult, 1H); 2.63 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

Example 18

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-cyclopentylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 110.6 - 116.2 °C

$[\alpha]_{22}$ = -25.88 ° (c = 0.255, MeOH)

$C_{24}H_{30}ClN_7O_4$. MW 516.00. MS 515.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.47 (quart, 1H, J = 4.2 Hz); 8.29 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.19 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.3 Hz); 7.03 (bs, 1H); 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.01 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 5.91 (bs, 1H); 4.64 (bs, 2H); 4.37 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.87 (d, 2H, J = 6. 4 Hz); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.65 (d, 3H, J = 4.2 Hz); 2.36 - 2.22 (mult, 1H); 2.22 - 1.90 (mult, 2H); 1.80 - 1.70 (mult, 2H); 1.62 - 1.44 (mult, 4H); 1.39 - 1.28 (mult, 2H).

Example 19

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyloxy]benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

$C_{31}H_{37}ClN_8O_6$. MW 653.14. MS 653.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H); 8.45 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.37 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.26 (t, 1H, J = 8.5 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz); 7.09 (bs, 1H); 7.06 - 7.00 (mult, 3H); 6.87 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.95 (bs, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.70 (bs, 2H); 4.42 - 4.36 (mult, 1H); 4.14 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 4.06 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 3.62 - 3.57 (mult, 1H); 3.53 (mult, 4H); 2.67 - 2.61 (mult, 5H); 2.42 - 2.38 (mult, 4H).

476

Example 20

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Mp 132.0 - 161.0°C

$[\alpha]_{21}$ = -16.47° (c = 0.170, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. MW 517.98. MS 518.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H); 8.42 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.29 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.04 (s, 1H); 6.97 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.11 (bs, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.61 (bs, 2H); 4.44 - 4.40 (mult, 1H); 4.15 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 3.99 - 3.92 (mult, 1H); 3.91 - 3.85 (mult, 1H); 3.78 - 3.65 (mult, 2H); 3.64 - 3.58 (mult, 2H); 3.57 - 3.50 (mult, 1H); 2.95 (quart, 1H, J = 7.3 Hz); 2.69 - 2.58 (mult, 5H); 2.02 - 1.93 (mult, 1H); 1.70 - 1.59 (mult, 1H).

Example 21

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(tetrahydro-furan-3-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. MW 517.98. MS 518.0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H); 8.47 - 8.40 (mult, 1H); 8.29 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.18 (dd, 1H, J =8.5 Hz, J = 2.3 Hz); 7.03 (bs, 1H); 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.97 (bs, 1H); 4.61 (bs, 2H); 4.40 - 4.35 (mult, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.98 - 3.92 (mult, 1H); 3.91 - 3.83 (mult, 1H); 3.78 - 3.68 (mult, 2H); 3.62 - 3.48 (mult, 3H); 2.87 - 2.82 (mult, 1H); 2.65 - 2.57 (mult, 5H); 2.02 - 1.93 (mult, 1H); 1.69 - 1.59 (mult, 1H).

Example 22

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(furan-2-ylmethoxy)benzylamino] purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 187.0 - 192.0 °C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. MW 513.95. MS 514.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H); 8.44 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.27 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.67 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.15 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.02 (bs, 1H); 6.57 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 6.44 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 1.9 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 5.86 (bs, 1H); 5.11 (s, 2H); 4.58 (bs,

2H); 4.39 - 4.32 (mult, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.59 - 3.53 (mult, 1H); 2.63 (d, 3H, J = 4.4 Hz); 1.85 (bs, 2H).

Example 23

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

$C_{30}H_{38}ClN_7O_9$. MW 676.13. MS 676.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H); 8.47 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.26 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz); 7.06 (bs, 1H); 7.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.48 (d, 1H, J = 4.8 Hz); 4.65 (bs, 2H); 4.60 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 2.3 Hz); 4.42 - 4.39 (mult, 1H); 4.39 - 4.37 (mult, 1H); 4.37 - 4.28 (mult, 2H); 4.20 - 4.13 (mult, 2H); 4.09 - 3.98 (mult, 2H); 3.62 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 2.65 (d, 3H, J = 4.4 Hz); 1.37 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 1.25 (s, 6H).

Example 24

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2,5-dimethylfuran-3-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

Mp 85.0 - 88.0 °C

$C_{25}H_{28}ClN_7O_5$. MW 542.00. MS 542.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.48 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.29 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.05 (bs, 1H); 6.07 (s, 1H); 6.01 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.89 (bs, 1H); 4.88 (s, 2H); 4.60 (bs, 2H); 4.36 (bs, 1H); 4.10 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.55 (t, 1H, J = 5.0 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.23 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 1.77 (bs, 2H).

Example 25

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 200.0 - 218.0 °C

$C_{24}H_{25}ClN_8O_4$. MW 524.97. MS 525.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H); 8.52 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.45 - 8.39 (mult, 1H); 8.35 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 8.20 (s, 1H); 7.89 (d, 1H, J = 7.7 Hz); 7.40 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 4.8 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.3 Hz);

7.11 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.17 (d, 1H, J = 4.4 Hz); 5.22 (s, 2H); 4.90 - 4.84 (mult, 1H); 4.76 - 4.63 (mult, 2H); 4.60 - 4.56 (mult, 1H); 4.55 - 4.51 (mult, 1H); 4.18 - 4.09 (mult, 2H); 2.61 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Example 26

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(5-dimethylaminomethylfuran-2-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

Mp 78.0 - 81.0 °C

$C_{26}H_{31}ClN_8O_5$. MW 571.04. MS 571.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.24 (bs, 1H); 7.20 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.43 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.26 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.08 (s, 2H); 4.73 (bs, 2H); 4.59 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.74 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 3.48 (s, 2H); 2.82 (s, 3H); 2.20 (s, 6H).

Example 27

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(thiazol-2-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Mp 208.0 - 209.0 °C

$[\alpha]_{21}$ = -32.08° (c = 0.265, MeOH)

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. MW 531.00. MS 531.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H); 8.45 (quart, 1H, J = 4.2 Hz); 8.38 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.82 (d, 1H, J = 3.2 Hz); 7.75 (d, 1H, J = 3.2 Hz); 7.23 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz); 7.13 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.07 (s, 1H); 5.99 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 5.90 - 5.84 (mult, 1H); 5.49 (s, 2H); 4.69 (bs, 2H); 4.34 (bs, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.59 - 3.50 (mult, 1H); 2.64 (d, 3H, J = 4.2 Hz); 1.74 (bs, 2H).

Example 28

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[2-(benzothiazol-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

Mp 127.0 - 129.0 °C

$C_{26}H_{25}ClN_8O_4S$. MW 581.06. MS 581.0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.51 - 8.39 (mult, 2H); 8.21 (s, 1H); 8.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 8.00 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.50 (t, 1H, J = 8.1 Hz); 7.42 (t, 1H, J = 8.1 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.09 (bs, 1H); 6.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.91 - 5.84 (mult, 1H); 5.65 (s, 2H); 4.78 (bs, 2H); 4.34 (bs, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.59 - 3.50 (mult, 1H); 2.64 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 1.74 (bs, 2H).

Example 29

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[2-(benzofuran-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 127.0 - 130.0 °C

$C_{27}H_{26}ClN_7O_5$. MW 564.01. MS 564.0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H); 8.46 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.33 (bs, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.61 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 7.56 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.32 - 7.24 (mult, 1H); 7.24 - 7.19 (mult, 3H); 7.08 - 7.01 (mult, 2H); 5.99 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 5.87 (d, 1H, J = 4.8 Hz); 5.33 (s, 2H); 4.63 (mult, 2H); 4.38 - 4.30 (mult, 1H); 4.08 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.59 - 3.48 (mult, 1H); 2.63 (d, 3H, J = 4.4 Hz); 1.73 (bs, 2H).

Example 30

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(isothiazol-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 180.0 - 183.0 °C

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. MW 531.00. MS 531.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H); 8.53 (d, 1H, J = 1.5 Hz); 8.47 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.39 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.47 (d, 1H, J = 1.5 Hz); 7.26 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J =2.7Hz); 7.15 - 7.08 (mult, 2H); 6.02 (d, 1H, J =3.7 Hz); 5.90 (bs, 1H); 5.59 (s, 2H); 4.69 (bs, 2H); 4.36 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.56 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 1.79 (bs, 2H).

Example 31

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(thiophen-2-ylmethoxy)benzylamino] purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 135.0 - 141.0 °C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$. MW 530.01. MS 530.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.47 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.35 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.55 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 1.2Hz); 7.27 - 7.19 (mult, 2H); 7.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.09 - 7.00 (mult, 2H); 6.07 - 5.87 (mult, 1H); 6.02 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 5.36 (s, 2H); 4.64 (bs, 2H); 4.41 (bs, 1H); 4.14 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.66 - 3.56 (mult, 1H); 2.65 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Example 32

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(quinolin-2-ylmethoxy)benzylamino] purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 130.0 - 134.0 °C

$C_{28}H_{27}ClN_8O_4$. MW 575.03. MS 575.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57(s, 1H); 8.50 - 8.36 (mult, 3H); 8.21 (s, 1H); 8.02 - 7.93 (mult, 2H); 7.78 - 7.67 (mult, 2H); 7.62 - 7.53 (mult, 1H); 7.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.13 (bs, 1H); 7.06 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.00 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 5.88 (d, 1H, J = 4.6 Hz); 5.42 (s, 2H); 4.78 (bs, 2H); 4.34 (bs, 1H); 4.09 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.57 - 3.48 (mult, 1H); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 1.73 (bs, 2H).

Example 33

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(4-methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide

Mp 107.0 - 110.0 °C

$C_{22}H_{24}ClN_9O_4S$. MW 546.01. MS 546.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H); 8.48 (bs, 1H); 8.39 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.36 - 7.23 (mult, 1H); 7.18 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.13 (bs, 1H); 6.02 (bs, 1H); 5.92 (bs, 1H); 5.60 (s, 2H); 4.66 (bs, 2H); 4.36 (bs, 1H); 4.12 (bs, 1H); 3.57 (bs, 1H); 2.68 (bs, 6H); 1.78 (bs, 2H).

Example 34

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(naphthalen-1-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydro furan-2-carboxylic acid methylamide

Mp 115.0 - 119.0 °C

$C_{29}H_{28}ClN_7O_4$. MW 574.04. MS 574.9 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H); 8.53 - 8.45 (mult, 1H); 8.34 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.16 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.99 - 7.86 (mult, 2H); 7.72 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 7.63 - 7.45 (mult, 3H); 7.35 - 7.23 (mult, 2H); 7.09 (bs, 1H); 6.01 (bs, 1H); 5.90 (bs, 1H); 5.63 (s, 2H); 4.64 (bs, 2H); 4.36 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 3.56 (bs, 1H); 2.66 (d, 3H, J = 4.2 Hz); 1.77 (bs, 2H).

Example 35

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide $C_{24}H_{27}ClN_8O_5$. MW 542.99. MS 543.2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (bs, 1H); 8.44 (bs, 1H); 8.31 (bs, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.08 (bs, 1H); 5.98 (bs, 1H); 5.83 (bs, 1H); 4.95 (s, 2H); 4.58 (bs, 2H); 4.37 (bs, 1H); 4.11 (d, 1H, J = 4.9 Hz); 3.57 (bs, 1H); 2.64 (d, 3H, J = 3.8 Hz); 2.39 (s, 3H); 2.22 (s, 3H), 1.15 (bs, 2H).

Example 36

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{31}ClN_8O_5$ M.W. 567.00. MS 567 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H); 8.29 (bs, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.91 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.64 (t, 1H, J = 4.3 Hz); 4.38 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.79 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 3.51 (m, 4H); 2.8 (s, 3H); 1.6 (m, 6H).

Example 37

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-phenylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

$C_{26}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 567.00. MS 567 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.6 (bs, 1H); 8.5 (bd, 1H, J = 5.5 Hz); 8.4 (bs, 1H); 7.6 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 7.33 (t, 2H, J = 8.2 Hz); 7.23 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 7.12 (bs, 1H); 7.03 (t, 1H, J = 8.2 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.0 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 5.9 (bs, 1H); 4.8(s, 2H); 4.78 (bs, 2H); 4.39 (bs, 1H); 4.1 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.59 (m, 1H); 2.62 (d, 3H, J = 4.0 Hz); 1.94 (bs, 2H).

Example 38

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2dimethylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

$C_{22}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 518.96. MS 519 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H); 8.26 (bs, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.17 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz); 6.83 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.03 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.9 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 4.6 Hz); 4.26 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.7 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.02 (s, 3H); 2.9 (s, 3H); 2.8 (s, 3H).

Example 39

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[2-(benzylcarbamoyl-methoxy)-5-chloro-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

$C_{27}H_{29}ClN_8O_5$ M.W. 581.04. MS 581 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.3 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.3 d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.19 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz); 6.9 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.64 (s, 2H); 4.58 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.4 (s, 2H); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.78 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 2.78 (s, 3H).

Example 40

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetic acid. $C_{20}H_{22}ClN_7O_6$ M.W. 491.90. MS 492 $(M+H)^+$.

Example 41

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ M.W. 574.04. MS 574 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H); 8.29 (bs, 1H); 7.29 (bs, 1H); 7.19 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.91 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.59 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.79(t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.6 (m, 4H); 2.80 (m, 3H); 2.4 (m, 4H); 222 (s, 3H).

Example 42

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-propylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

$C_{23}H_{29}ClN_8O_5$ M.W. 532.99. MS 533 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.27 d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.2 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz); 6.95 (D, 1H, J = 8.8 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (m, 3H); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.8 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.2 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 2.8 (s, 3H); 1. 5 (m, 1H); 0.83 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Example 43

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{24}H_{29}ClN_8O_6$ M.W. 561.00. MS 561 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.28 (bs, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.94 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.94 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.63 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.35 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.92 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.65 (m, 4H); 3.58 (m, 4H); 2.8 (s, 3H).

Example 44

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{24}H_{29}ClN_8O_5$ M.W. 545.00. MS 545 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.24 (bs, 1H); 7.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.8 (s, 2H); 4.64 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.38 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.92 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.51 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 3.41 (t, 3H, J = 6.7 Hz); 2.8 (s, 3H); 1.92 (m, 2H); 1.82 (m, 2H).

Example 45

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-dipropylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

$C_{26}H_{35}ClN_8O_5$ M.W. 575.07. MS 575 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.27 (bs, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.86 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.04 (d, 1H, J = 3.8 Hz); 4.92 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.8 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.3 (m, 4H); 2.8 (s, 3H); 1.65 (m, 1H); 1.48 (m, 1H); 0.97 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 0.88 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

Example 46

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{23}H_{29}ClN_8O_6$ M.W. 548.99. MS 549 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.3 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.2 (dd, 1H, J = 8.8, 2.5 Hz); 6.95 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (m, 3H); 4.3 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.8 (m, 1H); 3.41 (s, 3H); 3.3 (m, 4H); 2.8 (s, 3H).

Example 47

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-methylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{21}H_{25}ClN_8O_5$ M.W. 504.93. MS 505 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.24 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.2 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz); 6.83 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.04 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 4.58 (s, 2H); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.8 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 2.8 (s, 6H).

Example 48

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-cyclohexylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{33}ClN_8O_5$ M.W. 573.05. MS 573 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) d 8.6 (s, 1H); 8.43 (m, 1H); 8.4 (bs, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.8 (bd, 1H, J = 9 Hz); 7.2 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 7.1 (bs, 1H); 6.82 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.0 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 5.95 (bs, 1H); 4.7 (bs, 2H); 4.52 (s, 2H); 4.4 (m, 1H); 4.1 (d, 1H, J = 5.7 Hz); 3.6 (m, 2H); 2.62 (d, 3H, J = 4.2 Hz); 1.65 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.2 (m, 5H).

Example 49

(2R,3R,4S,5S)4-[(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetyl]- piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester. $C_{27}H_{34}ClN_9O_7$ M.W. 632.07. MS 632 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.93 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 4.1 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 3.79 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 3.6 (m, 4H); 3.42 (m, 4H); 2.8 (s, 3H); 1.22 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Example 50

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[2-(2-azetidin-1-yl-2-oxo-ethoxy)-5-chloro-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 530.97. MS 531 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.85 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.63 (s, 2H); 4.61 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.37 (m, 3H); 4.02 (m, 2H); 3.82 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 2.8 (s, 3H); 2.3 (m, 2H).

Example 51

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{34}ClN_9O_6$ M.W. 604.07. MS 604 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.08 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 4.84 (bs, 2H); 4.63 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 4.6 (s, 2H); 4.38 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.9 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 3.55 (m, 4H); 3.4 (t, 2H, J = 6.4 Hz); 2.8 (s, 3H); 2.42 (t, 2H, J = 6.4 Hz); 2.4 (m, 4H).

Example 52

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-oxo-2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{30}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 636.12. MS 636 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.2 (m, 3H); 6.9 (m, 4H); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.92 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.59 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.72(m, 5H); 3.11 (m, 4H); 2. 8 (s, 3H).

Example 53

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{30}H_{40}ClN_9O_5$ M.W. 642.16. MS 642 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.08 (d, 1H, J = 3.8 Hz); 4.93 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.63 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 4.38 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.83(m, 1H); 3.6 (m, 4H); 2.8 (s, 3H); 2.6 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 1.8-1.2 (m, 10H).

Example 54

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 588.07. MS 588 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.32 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.93 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 4.64 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.38 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 3.9 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 3.6 (bs, 4H); 2.8 (s, 3H); 2.45 (m, 6H); 1.05 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

Example 55

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-cyclopropylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ M.W. 530.98. MS 531 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz); 6.85 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.58 (m, 3H); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.75 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 2.8 (s, 3H); 2.63 (m, 1H); 0.7 (m, 2H); 0.5 (m, 2H).

Example 56

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-carbamoylmethoxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{20}H_{23}ClN_8O_5$ M.W. 490.91. MS 491 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.36 (d, 1H, 2.65 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 6.09 (d, 1H, J = 4.28 Hz);

4.88 (s, 2H); 4.62 (m, 3H); 4.33 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.77 (t, 1H, J = 5.6 Hz); 2.84 (s, 3H).

Example 57

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{27}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 600.08. MS 600 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.8, 2.8 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.06 Hz); 4.89 (s, 2H); 4.83 (bs, 2H); 4.64 (t, 1H, J = 4.9 Hz); 4.35 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 3.86 (t, 1H, J = 5.7 Hz); 3.53 (m, 4H); 2.80 (s, 3H); 2.60 (m, 4H); 1.63 (m, 1H); 0.47 (m, 2H); 0.42 (m, 2H).

Example 58

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 602.1. MS 602 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.29 (bs, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.8, 2.6 Hz); 6.9 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.11 (d, 1H, J = 3.2 Hz); 4.93 (s, 2H); 4.9 (m, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.53 (d, 1H, J = 6.2 Hz); 4.28 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 3.74 (bs, 4H); 3.04 (m, 1H); 2.84 (m, 4H); 2.75 (s, 3H); 1.66 (d, 6H, J = 6.4 Hz).

Example 59

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-oxo-2-(4-propyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 602.1. MS 602 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 2H); 7.28 (bs, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 6.1 (d, 1H, J = 3.2 Hz); 4.92 (s, 2H); 4.9 (m, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.54 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 4.33 (t, 1H, J = 6.19 Hz); 3.66 (bs, 4H); 2.74 (s, 3H); 2.66 (m, 4H); 2.49 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.57 (m, 2H); 0.93 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

Example 60

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{29}H_{38}ClN_9O_5$ M.W. 628.14. MS 628 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 6.08 (d, 1H, J = 3.8 Hz); 4.89 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 4.70 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.4 (d, 1H, J = 5.9 Hz); 3.98(t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.6 (m, 4H); 2.78 (s, 3H); 2.55 (m, 4H); 1.9-1.2 (m, 9H).

Example 61

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{2-[2-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-5-chloro-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{31}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 650.1. MS 650 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.27 (m, 7H); 6.90 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.85 (s, 2H); 4.81 (s, 2H); 4.61 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.32 (d, 1H, J = 5.7 Hz); 3.79(t, 1H, J = 5.6 Hz); 3.56 (m, 4H); 3.5 (s, 2H); 2.79 (s, 3H); 2.43 (m, 4H).

Example 62

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{24}H_{28}ClN_9O_6$ M.W. 574.00. MS 574 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.2 (m, 1H); 6.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.93 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.62 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.33 (d, 1H, J = 5.7 Hz); 4.13(s, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.8 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 3.76 (bs, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.80 (s, 3H).

Example 63

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{24}H_{30}ClN_9O_5$ M.W. 560.01. MS 560 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.19 (dd, 1H, J = 8.6, 2.6 Hz); 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.3 Hz); 4.89 (s,

2H); 4.82 (s, 2H); 4.59 (dd, 1H, J = 5.0, 4.5 Hz); 4.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.74(d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.54 (m, 4H); 2.80 (m, 7H).

Example 64

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-ethyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ M.W. 602.1. MS 602 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.2 (t, 1H, J = 6.2 Hz); 6.94 (dd, 1H, J = 8.7, 3.9 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.92 (s, 2H); 4.83 (m, 2H); 4.61 (t, 1H, J = 4.2 Hz); 4.32 (d, 1H, J = 5.7 Hz); 4.22 (s, 1H); 4.13 (s, 1H); 3.8 (m, 3H); 3.46 (m, 4H); 2.81 (s, 3H); 1.12 (q, 3H, J = 7.3).

Example 65

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-{2-[4-(2-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro- furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{30}H_{33}ClN_9O_5$ M.W. 670.55. MS 670 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.2 (m, 2H); 6.97 (m, 3H); 6.03 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 4.92 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 4.56 (t, 1H, J = 4.6 Hz); 4.28 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.73(m, 5H); 2.98 (m, 4H); 2.77 (s, 3H).

Example 66

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(phenethylcarbamoyl-methoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{28}H_{31}ClN_8O_5$ M.W. 595.06. MS 595 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.3 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.2-7.02 (m, 6H); 6.83 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.3 Hz); 4.76 (s, 2H); 4.57 (m, 3H); 4.3 (d, 1H, J = 5.7 Hz); 3.74 (t, 1H, 5.6 Hz); 3.5 (t, 4H, 7 Hz); 2.80 (s, 3H); 2.76 (t, 1H, J = 7 Hz).

Example 67

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-phenethyloxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. M.W. = 538.01. M.S. 538 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.3-7.05 (m, 7H); 6.92 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.05 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.45 (s,

2H); 4.65 (bs, 2H); 4.59 (m, 1H); 4.25 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 4.2 (dd, 2H, J = 6.5, 6.0 Hz); 3.74 (m, 1H); 3.02 (dd, 2H, J = 6.5, 6.0 Hz); 2.8 (s, 3H).

Example 68

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 588.1. MS 588 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.18 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz); 6.92 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.81 (m, 2H); 4.60 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.4 (d, 1H, J = 12 Hz); 4.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.83 (d, 1H, 12.9 Hz); 3.76 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 2.51 (s, 1H); 2.27 (t, 1H, J = 12 Hz); 1.27 (s, 1H); 1.09 (d, 6H, J = 6.4 Hz).

Example 69

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ M.W. 602.09. MS 602 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.16 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz); 6.90 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.81 (s, 2H); 4.58 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.55 (d, 1H, J = 12.0 Hz); 4.28 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 4.0 (d, 1H, J - 13 Hz); 3.72 (s, 1H); 3.05 (t, 1H, J = 5.7 Hz); 2.79 (s, 3H); 2.62 (t, 1H, J = 13 Hz); 2.39 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 1.87 (s, 2H); 1.4 -1.25 (m, 4H).

Example 70

(2S,3S,4R,5R)5-(6-{2-[2-(4-Adamantan-2-yl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-5-chloro-benzylamino}-purin-9-yl)-3-amino-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{34}H_{44}ClN_9O_5$ M.W. 694.24. MS 694 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.31 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 7.2 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.3 Hz); 4.83 (m, 2H); 4.58 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.74 (t, 1H, 5.48 Hz); 3.59 (t, 4H, 4.87 Hz); 2.82 (s, 3H); 2.4 (s, 4H); 2.1-1.27 (m, 17H).

Example 71

(2R,3R,4S,5S)1-[(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetyl]- piperidine-4-carboxylic

acid amide. $C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ M.W. 602.05. MS 602 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.18 (dd, 1H, J = 8.7, 2.6 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.3 Hz); 4.90 (s, 3H); 4.61 (t, 1H, J = 4.3 Hz); 4.4 (d, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 4.05 (d, 1H); 3.76 (t, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.81 (s, 3H); 2.75 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 1.83 (d, 2H); 1.63 (m, 3H).

Example 72

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cycloheptyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{31}H_{42}ClN_9O_5$ M.W. 656.19. CIMS 656.1 (M+H)+. ^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.20 (dd, 1H, J = 8.71, 2.69Hz); 6.94 (d, 1H, J = 8.71Hz); 6.08 (d, 1H, J = 3.74Hz); 4.90 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 4.72 (t, 1H J = 4.56Hz); 4.42 (d, 1H, J = 6.02Hz); 4.03 (t, 1H, J = 4.56Hz); 3.62 (s, 4H); 2.78 (s, 3H); 2.66 (s, 5H); 1.81-1.38 (m, 12H)

Example 73

(2S,3S,4R,5R)5-{6-[2-(Adamantan-2-ylcarbamoylmethoxy)-5-chloro-benzylamino]-purin-9-yl}-3-amino-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{30}H_{37}ClN_8O_5$ M.W. 625.13. CIMS 625.0 (M+1). ^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.34 (d, 1H, J = 2.49Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 8.72, 2.49Hz); 6.94 (d, 1H, J = 8.93Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.15); 4.83 (s, 2H); 4.64 (s, 2H); 4.58 (t, 1H, J = 4.77Hz), 4.30 (d, 1H, J = 5.61Hz); 4.01 (s, 1H); 3.74 (t, 1H, 5.61Hz); 2.81 (s, 3H); 1.81-1.43 (m, 14H).

Example 74

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(1-phenyl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. M.W. = 538.01. M.S. 538 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ 8.37 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.42-7.08 (m, 6H); 7.0 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.74 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.05 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.4 (q, 1H, J = 6.8 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.59 (m, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.73 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 1.58 (bs, 3H).

Example 75

(2R,3R,4S,5S)4-[(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetyl]- piperazine-1-carboxylic

492

acid tert-butyl ester. $C_{29}H_{38}ClN_9O_7$ M.W. 660.13. MS 660 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.28 (bs, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.91 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.81 (t, 1H, J = 5.0 Hz); 3.6 (m, 4H); 3.42 (m, 4H); 2.8 (s, 3H); 1.42 (s, 9H).

Example 76

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(5-chloro-2-cyanomethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{20}H_{21}ClN_8O_4$ M.W.472.89. MS 473 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.32 (bs, 1H); 7.28 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz); 7.08 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 5.05 (s, 2H); 4.8 (bs, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 4.9 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.78 (t, 1H, J = 5.5 Hz); 2.8 (s, 3H).

Example 77

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)- acetic acid methyl ester.

$C_{21}H_{38}ClN_7O_6$ M.W.505.92. MS 506 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz); 6.9 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.04 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.8 (m, 4H); 4.6 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.78 (m, 4H); 2.8 (s, 3H).

Example 78

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Amino-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)- acetic acid ethyl ester.

$C_{22}H_{26}ClN_7O_6$ M.W.519.95. MS 520 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.3 (bs, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.9, 2.5 Hz); 6.9 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.04 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.82 (s, 2H); 4.8 (s, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 3.78 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 2.8 (s, 3H); 1.22 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Example 79

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{22}H_{26}ClN_9O_4$ M.W.515.96. MS 516 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.4 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.32 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.05 (d, 1H, J = 3.8 Hz); 4.84 (m, 4H); 4.6 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.75 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 3.62 (m, 4H); 2.8 (s, 3H).

Example 80

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[1-(2-benzyloxy-5-chloro-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. M.W. = 538.01. M.S. 538 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (bs, 1H); 8.2 (d, 1H, J = 4.5 Hz); 7.5-7.22 (m, 5H); 7.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.0 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 6.05 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 5.79 (bs, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 4.5 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.7 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 1.6 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

Example 81

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-2-chloro-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. M.W. = 558.43. M.S. 558 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, D6DMSO) δ 8.82 (m, 1H); 8.6 (bs, 1H); 8.2 (bs, 1H); 7.43-7.02 (m, 7 H); 5.95 (bs, 2H); 4.62 (bs, 2H); 4.3 (bs, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.1 (d, 3H, J = 5.0 Hz); 2.42 (bs, 2H); 1.75 (bs, 2H).

Example 82

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzylsulfanyl-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{26}ClN_7O_4S$. M.W. = 540.05. M.S. 540 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.4-7.1 (m, 8H); 6.07 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 4.8 (bs, 2H); 4.61 (m, 1H); 4.35 (d, 1H, J = 5.8 Hz); 4.08 (s, 2H); 3.82 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 83

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-bromo-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{26}BrN_7O_4$. M.W. =

568.43. M.S. 568 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.42-7.23 (m, 7H); 6.97 (d, 1H, J = 9.3 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 5.13 (s, 2H); 4.8 (bs, 2H); 4.6 (m, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.79 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 84

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-fluoro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{26}FN_7O_4$. M.W. = 507.53. M.S. 508 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.42-7.22 (m, 4H); 7.1-6.9 (m, 4H); 6.06 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.13 (s, 2H); 4.8 (bs, 2H); 4.5 (m, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.79 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 85

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-iodo-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{26}IN_7O_4$. M.W. = 615.43. M.S. 490 $(M-I)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.42-7.18 (m, 5H); 7.02-6.82 (m, 3H); 6.05 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.1 (d, 2H, J = 4.9 Hz); 4.83 (bs, 2H); 4.55 (m, 1H); 4.29 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.7 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 86

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{26}F_3N_7O_4$. M.W. = 557.54. M.S. 558 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.6-7.18 (m, 8H); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 5.21 (s, 2H); 4.83 (bs, 2H); 4.6 (m, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.7 Hz); 3.75 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 87

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-cyano-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{26}N_8O_4$. M.W. = 514.55. M.S. 515 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.63-7.2 (m, 8H); 6.06 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 5.24 (s, 2H); 4.83 (bs, 2H); 4.6 (m, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.76 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 88

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-methyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{29}N_7O_4$. M.W. =

503.56. M.S. 504 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.4-6.9 (m, 8H); 6.03 (d, 1H, J = 4.3 Hz); 5.04 (s, 2H); 4.8 (bs, 2H); 4.58 (m, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 3.7 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 2.2 (s, 3H).

Example 89

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-vinyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{27}H_{29}N_7O_4$. M.W. = 515.57. M.S. 516 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.42-7.2 (m, 7H); 6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.6 (dd, 1H, J = 8.2, 6.0 Hz); 6.03 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.58 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 5.1 (s, 2H); 4.8 (bs, 2H); 4.58 (m, 1H); 4.26 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.72 (m, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 90

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-ethynyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide. $C_{27}H_{27}N_7O_4$. M.W. = 513.56. M.S. 514 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.7-7.23 (m, 7H); 7.0 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 5.18 (s, 2H); 4.8 (bs, 2H); 4.6 (m, 1H); 4.3 (d, 1H, J = 5.5 Hz); 3.75 (m, 1H); 3.3 (s, 1H); 2.8 (s, 3H).

Example 91

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-(4-piperidin-1-yl)piperidin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide. $C_{30}H_{40}ClN_9O_5$ M.W. 642.18. MS 642 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8. 4 (s, 1H); 8.32 (bs, 1H); 7.35 (bs, 1H); 7.22 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.07 (d, 1H, J = 4.1 Hz); 4.91 (s, 2H); 4.82 (bs, 2H); 4.6 (m, 2H); 4.33 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 4.2 (bd, 1H, J = 10.5 Hz); 3.79 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 3.18 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 2.6 (m, 6H); 1.9 (m, 2H); 1.65-1.3 (m, 8H).

Example 92

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ M.W. 588.07. MS 588 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4

Hz); 6.94 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.95 (s, 2H); 4.81 (s, 2H); 4.62 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.5 (bd, 1H, J = 12.0 Hz); 4.36 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 4.02 (bd, 1H, J = 13 Hz); 3.79 (t, 1H, J = 5.7 Hz); 3.2 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 2.79 (t, 1H, J = 13 Hz); 2.62 (m, 1H); 2.4 (s, 3H); 1.97 (m, 2H); 1.4 -1.15 (m, 2H).

Example 93

(2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide. $C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ M.W. 574.04. MS 574 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz. CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.2 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz); 6.92 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz); 6.06 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 4.95 (s, 2H); 4.81 (s, 2H); 4.6 (t, 1H, J = 4.8 Hz); 4.4 (bd, 1H, J = 12.0 Hz); 4.3 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.95 (bd, 1H, J = 13 Hz); 3.75 (t, 1H, J = 5.7 Hz); 3.1 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 1.82 (m, 2H); 1.4 -1.15 (m, 2H).

Preparation A1

BOC Cleavage

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide To trifluoroacetic acid (30 mL) was added to (2S,3S,4R,5R)3-azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-(4-tert-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide (3 g, 4.5 mmol) at ambient temperature. After 1 hour, the mixture was concentrated, and the residue reconcentrated from chloroform three times. The crude product was dissolved in methanol (80 mL) and dichloromethane (100 mL) and neutralized with Amberlite IR 400 (OH) resin. The mixture was filtered and concentrated and the residue was purified by passing through a plug of silica gel (7.5-10 % methanol/dichloromethane/0.1 % NH_4OH) to afford 2.24 g of the title compound as a colorless solid.

In an analogous manner the following compounds, preparations A2-A3, were prepared from the appropriate protected amine using analogous procedures to Preparation A1.

Preparation A2

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-amino-piperidin-1-yl)-2-oxo-

ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide.

Preparation A3

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide.

Preparation B1

Amide coupling

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide EDCI (44 mg, 0.23 mmol), HOBT (30 mg, 0.22 mmol) and DMAP (40 mg) were added to a mixture of (2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)- acetic acid (60 mg, 0.116 mmol) and piperizin-2-one (35 mg, 0.35 mmol) in anhydrous DMF (3 mL). After 20 hours at room temperature, the mixture was concentrated, pre-adsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (6-8% methanol/dichloromethane) to afford the title compound as a colorless solid. MS: 600 $(M+H)^+$.

In an analogous manner the following compounds, preparations B2-B38, were prepared from the appropriate amine using analogous procedures to the Preparation B1.

Preparation B2

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

Preparation B3

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-phenylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

Preparation B4

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-dimethylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation B5

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[2-(benzylcarbamoyl-methoxy)-5-chloro-benzylamino]-

purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

Preparation B6

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

Preparation B7

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-propylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

Preparation B8

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

Preparation B9

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B10

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-dipropylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation B11

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

Preparation B12

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-methylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

Preparation B13

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-cyclohexylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B14

(2R,3R,4S,5S)4-[(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetyl]- piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester

Preparation B15

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[2-(2-azetidin-1-yl-2-oxo-ethoxy)-5-chloro-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B16

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B17

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-oxo-2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B18

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cyclohexyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B19

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide.

Preparation B20

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-cyclopropylcarbamoylmethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B21

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-carbamoylmethoxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation B22

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cyclopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B23

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B24

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-oxo-2-(4-propyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B25

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cyclopentyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B26

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{2-[2-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-5-chloro-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B27

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-ethyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B28

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-{2-[4-(2-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethoxy}-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro- furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation B29

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(phenethylcarbamoyl-methoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B30

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B31

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B32

(2S,3S,4R,5R)5-(6-{2-[2-(4-Adamantan-2-yl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-5-chloro-benzylamino}-purin-9-yl)-3-azido-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B33

(2R,3R,4S,5S)1-[(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetyl]- piperidine-4-carboxylic acid amide

Preparation B34

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-cycloheptyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide

Preparation B35

(2S,3S,4R,5R)5-{6-[2-(Adamantan-2-ylcarbamoylmethoxy)-5-chloro-benzylamino]-purin-9-yl}-3-azido-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B36

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-oxo-2-(4-tert-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation B37

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-tert-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan- 2-carboxylic acid methylamide.

Preparation B38

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[2-(4-tert-butyloxycarbonyl-methylamino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

Preparation C1

Deprotection of t-Butyl Ester

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)- acetic acid

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetic acid tert-butyl ester (1g, 1.9 mmol) was added to trifluoroacetic acid (15 mL) and stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated and the residue was reconcentrated from chloroform three times to afford the title compound as a foam. M.S. 518 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.5 (m, 2H); 7.38 (bs, 1H); 7.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 6.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 6.0 (d, 1H, J = 4.0 Hz); 5.0 (m, 1H); 4.85 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 4.4 (m, 2H); 2.8 (s, 3H).

Preparation D1

Alkylation of Phenol

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)- acetic acid ethyl ester

Sodium hydride (115 mg, 4.8 mmol) was added to a solution of (2S,3S,4R,5R)3-azido-5-{6-[5-chloro-2-hydroxy-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide (2.06 g, 4.37 mmol) in anhydrous DMF (30 mL) while cooled in an ice bath. After 30 minutes, ethyl bromoacetate (0.58 mL, 5.25 mmol) was added and the reaction was warmed to ambient temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with methanol and concentrated. The residue was preadsorbed on silica gel and purified by flash chromatography (2-6 % methanol/dichloromethane) to afford 1.7 g product as a colorless solid. MS 546 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (bs, 1H); 8.3 (s, 1H); 7.32 (bs, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz); 6.9 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.02 (d, 1H, J = 7.1 Hz); 5.07 (dd, 1H, J = 7.1, 4.9 Hz); 4.85 (bs, 2H); 4.8 (s, 2H); 4.42 (m, 2H); 4.25 (q, 2H, J = 6.9 Hz); 3.0 (s, 1H); 2.85 (s, 3H); 1.28 (t, 3H, J = 6.9 Hz).

In an analogous manner the following compounds, preparations D2-D3, were prepared from the appropriate starting material using analogous procedures to Preparation D1.

Preparation D2

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)- acetic acid methyl ester

Preparation D3

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-cyanomethoxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation E1

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

To a mixture of 4-acetoxy-3-azido-5-(6-chloropurin-9-yl)tetrahydrofuran-2-carboxylic acid methyl ester (485mg, 1.27 mmol) and in anhydrous methanol (20 mL) was

added triethylamine (0.51 mL, 3.8 mmol) and the reaction was heated to 50°C under anhydrous conditions. The reaction was stirred at reflux for 15 hours. Methylamine (3.8 mL, 1.0 M in MeOH) was added to the reaction and the reaction was stirred at room temperature for another 15 hours. The solvent was then removed by rotary evaporation and the product was preadsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (SiO_2, 2.5% MeOH, EtoAc) to afford the title compound.

$C_{24}H_{29}ClN_{10}O_5$. MW 573.02. MS 573.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.46 (s, 1H); 8.35 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J =8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.05 (bs, 1H); 7.01 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.30 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.2 Hz) 4.98 (quart, 1H, J = 5.5 Hz); 4.64 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.31 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 4.12 (t, 2H, J = 5.7 Hz); 3.57 - 3.51 (mult, 4H); 2.72 - 2.62 (mult, 5H); 2.51 - 2.45 (mult, 4H).

The following compounds, Preparation E2-E18, were prepared by analogous procedures to Preparation E1 using the appropriate benzyl amine.

Preparation E2

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{25}H_{24}ClN_9O_4$. MW 549.98. MS 550.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.49 - 7.45 (mult, 2H);7.40 to 7.35 (mult, 2H); 7.30 (t, 1H, J = 7.1 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.20 (d, 2H, J = 8.9 Hz); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.17 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.71 (bs, 2H); 4.52 - 4.45 (mult, 1H); 4.35 - 4.30 (mult, 1H); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation E3

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-cyclobutylmethoxybenzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{23}H_{26}ClN_9O_4$. MW 527.97. MS 527.7 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.35 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.20 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.03 (bs, 1H); 6.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.31 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 4.96 (quart, 1H, J = 5.2

Hz); 4.64 (bs, 2H); 4.48 (bs, 1H); 4.30 - 4.32 (mult, 1H); 3.97 (d, 2H, J = 6.2 Hz); 2.71 (bs, 1H); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.03 (bs, 2H); 1.86 (bs, 4H).

Preparation E4

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(3-methoxy-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. MW 580.01. MS 579.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.43 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.28 (t, 1H, J = 8.2 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz); 7.10 - 7.00 (mult, 4H); 6.86 (d, 1H, J = 6.8 Hz); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.15 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.5 Hz); 4.71 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.31 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 3.72 (s, 3H); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation E5

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2,5-dimethoxy-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{27}H_{28}ClN_9O_6$. MW 610.03. MS 609.9 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.41 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.07 (bs, 1H); 7.05 - 7.00 (mult, 2H); 6.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.86 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 3.1 Hz); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.10 (s, 2H); 4.95 (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.69 (bs, 2H); 4.49 - 4.48 (mult, 1H); 4.31 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 3.77 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation E6

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(3-chloro-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 89.0 - 95.0 °C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. MW 584.43. MS 583.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.45 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.45 - 7.32 (mult, 3H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.10 (bs, 1H); 7.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.29 (d, 1H, J = 5.2 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.17 (s, 2H); 4.98 - 4.90 (mult, 1H); 4.69 (bs, 2H); 4.48 - 4.44 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

Preparation E7

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 79.0 - 84.0 °C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. MW 584.43. MS 584.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.44 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.50 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.47 - 7.41 (mult, 2H); 7.25 - 7.20 (mult, 1H); 7.15 - 7.05 (mult, 2H); 6.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz); 5.17 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.2 Hz); 4.70 (bs, 2H); 4.49 (bs, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

Preparation E8

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-chloro-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 66.0 - 70.0 °C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. MW 584.43. MS 584.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.47 (s,1H); 8.42 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.67 - 7.61 (mult, 1H); 7.52 - 7.48 (mult, 1H); 7.41 - 7.34 (mult, 2H); 7.27 - 7.18 (mult, 1H); 7.11 (d, 2H, J = 9.1 Hz); 6.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.22 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.70 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.8 Hz).

Preparation E9

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. MW 543.97. MS 544.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.31 (dd, 1H, J = 5.4 Hz, J = 2.1 Hz); 5.99 - 5.97 (mult,1H); 4.97 - 4.95 (mult, 1H); 4.65 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.35 - 4.29 (mult, 1H); 4.01 - 3.88 (mult, 2H); 3.83 - 3.72 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.59 - 3.53 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 4H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.75 - 1.62 (mult, 1H).

Preparation E10

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(4-methyl-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 88.0 - 95.0 °C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. MW 564.01. MS 564.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.47 (s,1H); 8.42 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.45 (d, 1H, J = 7.1 Hz); 7.27 - 7.16 (mult, 4H); 7.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.15 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.5 Hz); 4.68 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.34 (s, 3H).

Preparation E11

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-methyl-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 58.0 - 62.0 °C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. MW 564.01. MS 564.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.48 (s, 1H); 8.41 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.35 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.21 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.20 - 7.15 (mult, 3H); 7.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.12 (s, 2H); (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.68 (bs, 2H); 4.50 - 4.47 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.28 (s, 3H).

Preparation E12

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(3-methyl-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 80.0 - 84.0 °C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. MW 564.01. MS 564.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.48 (s,1H); 8.41 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.28 - 7.24 (mult, 3H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.13 - 7.05 (mult, 3H); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.13 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.7 Hz); 4.69 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.28 (s, 3H).

507

Preparation E13

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2-methoxybenzyloxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. MW 580.01. MS 580.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.36 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz); (t, 1H, J = 7.2 Hz); 7.19 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.05 - 6.99 (mult, 3H); 6.92 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 6.28 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.09 (s, 2H); 4.98 - 4.90 (mult, 1H); 4.65 (bs, 2H); 4.48 - 4.42 (mult, 1H); 4.29 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 3.80 (s, 3H); 2.64 (d, 3H, J = 4.8 Hz).

Preparation E14

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(furan-3-ylmethoxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 86.0 - 90.0 °C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. MW 539.94. MS 540.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.48 (s, 1H); 8.39 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.60 (s, 1H); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.03 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 5.6 Hz); 4.64 (bs, 2H); 4.49 - 4.47 (mult, 1H); 4.32 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.67 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation E15

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(4-methoxy-benzyloxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. MW 580.01. MS 580.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.37 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.37 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.19 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz); 7.05 (d, 2H, J = 8.9 Hz); 6.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 6.28 (d, 1H, J = 4.8 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.2 Hz); 5.06 (s, 2H); 4.98 - 4.90 (mult, 1H); 4.63 (bs, 2H); 4.46 - 4.42 (mult, 1H); 4.29 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 3.70 (s, 3H); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation E16

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-cyclopentylmethoxybenzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{24}H_{28}ClN_9O_4$. MW 542.00. MS 541.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.33 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.17 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.9 Hz); 7.00 (bs, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.29 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.2 Hz); 4.95 - 4.90 (mult, 1H); 4.62 (bs, 2H); 4.47 - 4.43 (mult, 1H); 4.29 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 3.85 (d, 2H, J = 6.9 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.32 - 2.21 (mult, 1H); 1.78 - 1.66 (mult, 2H); 1.60 - 1.42 (mult, 4H); 1.37 - 1.25 (mult, 2H).

Preparation E17

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-{5-chloro-2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-benzyloxy]-benzylamino}-purin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{31}H_{35}ClN_{10}O_6$. MW 679.14. MS 678.7 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (quart, 1H, J = 5.0 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.40 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.27 - 7.17 (mult, 2H); 7.05 - 7.03 (mult, 1H); 7.03 - 6.98 (mult, 3H); 6.84 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.30 - 6.25 (mult, 1H); 5.99 - 5.92 (mult, 1H); 5.12 (s, 2H); 4.95 - 4.88 (mult, 1H); 4.73 - 4.65 (mult, 2H); 4.45 - 4.41 (mult, 1H); 4.30 - 4.26 (mult, 1H); 4.07 - 4.00 (mult, 2H); 3.55 - 3.45 (mult, 4H); 2.67 - 2.60 (mult, 5H); 2.42 - 2.37 (mult, 4H).

Preparation E18

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{30}H_{36}ClN_9O_9$. MW 702.13. MS 702.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 - 8.65 (mult, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.3 Hz); 7.06 (bs, 1H); 7.03 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.38 (bs, 1H); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.48 (d, 1H, J = 4.8 Hz); 4.95 (t, 1H, J = 5.8 Hz); 4.65 (bs, 2H); 4.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 4.51 - 4.45 (mult, 1H); 4.39 - 4.35 (mult, 1H); 4.35 - 4.29 (mult, 2H); 4.21 - 4.16 (mult, 1H); 4.08 - 3.99 (mult, 2H); 2.67 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 1.35 (d, 6H, J = 11.4 Hz); 1.25 (s, 6H).

Preparation F1

(5-{6-[5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxy-2-methylcarbamoyltetrahydrofuran-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a mixture of [5-(6-chloropurin-9-yl)-4-hydroxy-2-methylcarbamoyl-tetrahydrofuran-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (500 mg, 1.2 mmol) and (3-methylisoxazol-5-ylmethoxy)benzyl amine (1.4 mmol) in anhydrous ethanol (10 mL) was added triethylamine (0.5 mL, 3.6 mmol) and the reaction was heated to 65°C. The reaction was stirred at reflux for 15 hours under anhydrous conditions. The solvent was then removed by rotary evaporation and the product was preadsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography to afford the title compound.
Mp 135.0 - 137.0 °C

$C_{28}H_{33}ClN_8O_7$. MW 629.08. MS 629.2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (bs, 1H); 8.41 - 8.33 (mult, 2H); 8.19 (s, 1H); 7.23 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.07 (bs, 1H); 6.96 (d, 1H, J = 6.0 Hz); 6.47 (s, 1H); 5.98 (d, 1H, J = 4.6 Hz); 5.91 (bs, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.63 (bs, 2H); 4.55 - 4. 43 (mult, 1H); 4.28 - 4.17 (mult, 2H); 2.63 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.20 (s, 3H); 1.35 (s, 9H).

Preparation G1

(2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hydroxy-5-methylcarbamoyl-tetrahydro-furan-2-yl)-9H-purin-6-ylamino]-methyl}-4-chloro-phenoxy)-acetic acid tert-butyl ester

Triethyl amine (0.3 mL, 2.1 mmol) was added to a solution of (2S,3S,4R,5R)3-azido-5-(6-chloro-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide (302 mg, 0.9 mmol) and 2-aminomethyl-4-chloro-phenoxy acetic acid tert-butyl ester (290 mg, 1.07 mmol) in ethanol at ambient temperature. The reaction was heated to 70°C for 2.5 hours, cooled, and the resultant solid was washed with cold ethanol, and dried to afford 420 mg (81%) of the title compound as a colorless solid. Alternatively, the product could be purified by flash chromatography (2-5% methanol/dichloromethane). MS 574 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.32 (bs, 1H); 7.18 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz); 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.95 (d, 1H, J = 7.1 Hz); 5.03 (dd, 1H, J = 7.1, 4.9 Hz); 4.82 (bs, 2H); 4.83 (s, 2H); 4.39 (m, 2H); 3.0 (s, 1H); 2.8 (s, 3H); 1.4 (s, 9H).

In an analogous manner the following compounds, Preparations G2-G30, were prepared from the appropriate starting material using analogous procedures to Preparation G1.

Preparation G2

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 94.0 - 98.0 °C; $C_{23}H_{23}ClN_{10}O_5$. MW 554.96. MS 555.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.46 (s, 1H); 8.41 (bs, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.23 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.48 (s, 1H); 6.29 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 5.97 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.29 (s, 2H); 4.94 (quart, 1H, J = 5.6 Hz); 4.63 (bs, 2H); 4.48 - 4.42 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.19 (s, 3H).

Preparation G3

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. MW 543.97. MS 544.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.31 (dd, 1H, J = 5.4 Hz, J = 2.1 Hz); 5.99 - 5.97 (mult,1H); 4.97 - 4.95 (mult, 1H); 4.65 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.35 - 4.29 (mult, 1H); 4.01 - 3.88 (mult, 2H); 3.83 - 3.72 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.59 - 3.53 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 4H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.75 - 1.62 (mult, 1H).

Preparation G4

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. MW 543.97. MS 544.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.21 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.06 (bs, 1H); 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.31 (dd, 1H, J = 5.4 Hz, J = 2.1 Hz); 5.99 - 5.97 (mult,1H); 4.97 - 4.95 (mult, 1H); 4.65 (bs, 2H); 4.50 - 4.45 (mult, 1H); 4.35 - 4.29 (mult, 1H); 4.01 - 3.88 (mult, 2H); 3.83 - 3.72 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.59 - 3.53 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 4H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.75 - 1.62 (mult, 1H).

Preparation G5

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(furan-2-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 182.0 - 185.0 °C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. MW 539.94. MS 540.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.68 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 7.23 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.03 (bs, 1H); 6.60 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.45 (dd, 1H, J = 3.1 Hz, J = 1.9 Hz); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.2 Hz); 5.13 (s, 2H); 4.96 (quart, 1H, J = 6.0 Hz); 4.60 (bs, 2H); 4.51 - 4.45 (mult, 1H); 4.31 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.66 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation G6

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(2,5-dimethylfuran-3-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 85.0 - 87.0 °C

$C_{25}H_{26}ClN_9O_5$. MW 568.00. MS 568.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.33 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.19 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.02 (bs, 1H); 6.28 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 6.06 (s, 1H); 5.96 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 4.93 (quart, 1H, J = 5.2 Hz); 4.86 (s, 2H); 4.59 (bs, 2H); 4.47 - 4.42 (mult, 1H); 4.29 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz); 2.21 (s, 3H); 2.14 (s, 3H).

Preparation G7

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(5-dimethylaminomethylfuran-2-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{26}H_{29}ClN_{10}O_5$. MW 597.04. MS 597.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.34 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.22 - 7.16 (mult, 1H); 7.13 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.00 (bs, 1H); 6.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 6.29 (bs, 1H); 6.22 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.0 Hz); 5.06 (s, 2H); 4.92 (bs, 1H); 4.56 (bs, 2H); 4.48 - 4.41 (mult, 1H); 4.36 - 4.22 (mult, 1H); 3.28 (bs, 2H); 2.63 (d, 1H, J = 4.6 Hz); 2.14 - 2.04 (mult, 6H).

Preparation G8

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(thiazol-2-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 88.0 - 92.0 °C

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. MW 556.99. MS 557.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.52 - 8.40 (mult, 2H); 8.24 (s, 1H); 7.84 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 7.77 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.15 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.08 (bs, 1H); 6.31 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.51 (s, 2H); 5.00 - 4.91 (mult, 1H); 4.72 (bs, 2H); 4.49 (bs, 1H); 4.32 (bs, 1H); 2.66 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

Preparation G9

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[2-(benzothiazol-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 95.0 - 100.0 °C

$C_{26}H_{23}ClN_{10}O_4S$. MW 607.05. MS 607.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.49 (bs, 2H); 8.24 (s, 1H); 8.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 8.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.52 (t, 1H, J = 7.7 Hz); 7.44 (t, 1H, J = 7.7 Hz); 7.26 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.10 (bs, 1H); 6.32 (d, 1H, J = 5.2 Hz); 5.99 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.67 (s, 2H); 5.00 - 4.96 (mult, 1H); 4.80 (bs, 2H); 4.49 (bs, 1H); 4.32 (bs, 1H); 2.66 (d, 3H, J = 4.4 Hz).

Preparation G10

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[2-(benzofuran-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 89.0 - 100.0 °C

$C_{27}H_{24}ClN_9O_5$. MW 590.00. MS 590.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (quart, 1H, J = 4.4 Hz); 8.47 (s, 1H); 8.41 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.63 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.57 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.31 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 7.26 - 7.20 (mult, 3H); 7.07 (mult, 2H); 6.31 (d, 1H, J = 5.2 Hz); 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.35 (s, 2H); 4.95 (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.66 (bs, 2H); 4.48 (bs, 1H

Preparation G11

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(isothiazol-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 96.0 - 99.0°C

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. MW 556.99. MS 557.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.51 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.24 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.12 - 7.07 (mult, 2H); 6.29 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.97 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.57 (s, 2H); 4.94 (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.67 (bs, 2H); 4.49 - 4.41 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.65 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation G12

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(thiophen-2-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 91.0 - 112.0 °C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_4S$. MW 556.01. MS 556.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.46 (s, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 7.25 - 7.18 (mult, 2H); 7.13 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.03 (bs, 1H); 7.01 - 6.98 (mult, 1H); 6.30 (bs, 1H); 5.97 (d, 1H, J = 6.2 Hz); 5.34 (s, 2H); 4.97 - 4.90 (mult, 1H); 4.62 (bs, 2H); 4.48 - 4.41 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation G13

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(quinolin-2-ylmethoxy)benzylamino] purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 117.0 - 120.0 °C

$C_{28}H_{25}ClN_{10}O_4$. MW 601.03. MS 601.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.47 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H); 8.37 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.24 (s, 1H); 8.03 - 7.92 (mult, 2H); 7.80 - 7.67 mult, 2H); 7.58 (t, 1H, J = 7.1 Hz); 7.18 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz); 7.12 (bs, 1H); 7.07 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.30 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.97 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.42 (s, 2H); 4.95 (quart, 1H, J = 5.2 Hz); 4.78 (bs, 2H); 4.51 - 4.44 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation G14

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(4-methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethoxy)benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 105.0 - 107.0 °C

$C_{22}H_{22}ClN_{11}O_4S$. MW 572.01. MS 572.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.46 (s, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.27 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.09 (bs, 1H); 6.30 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.6 Hz); 5.57 (s, 2H); 4.94 (quart, 1H, J = 5.2 Hz); 4.63 (bs, 2H); 4.49 - 4.42 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 2.70 - 2.60 (mult, 6H).

Preparation G15

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(naphthalen-1-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

Mp 115.0 - 119.0 °C

$C_{29}H_{26}ClN_9O_4$. MW 600.04. MS 600.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.44 (s, 1H); 8.38 (bs, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.14 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.98 - 7.86 (mult, 2H); 7.70 (d, 1H, J = 6.6 Hz); 7.59 - 7.43 (mult, 3H); 7.32 - 7.21 (mult, 2H); 7.06 (bs, 1H); 6.29 (d, 1H, J = 5.2 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.4 Hz); 5.61 (s, 2H); 4.93 (quart, 1H, J = 5.6 Hz); 4.62 (bs, 2H); 4.49 - 4.42 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 2.64 (d, 3H, J = 4.8 Hz).

Preparation G16

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-hydroxybenzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (bs, 1H); 8.63 (quart, 1H, J = 4.6 Hz); 8.45 (s, 1H); 8.40 (bs, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.05 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz); 7.00 (bs, 1H); 6.77 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.30 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.96 (d, 1H, J = 6.2 Hz); 4.94 (quart, 1H, J = 5.8 Hz); 4.56 (bs, 2H); 4.49 - 4.43 (mult, 1H); 4.30 (d, 1H, J = 2.9 Hz); 2.65 (d, 3H, J = 4.6 Hz).

Preparation G17

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-2-chloro-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide.

Preparation G18

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(5-chloro-2-phenethyloxy-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G19

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(1-phenyl-ethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G20

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2- carboxylic acid methylamide

Preparation G21

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-{6-[1-(2-benzyloxy-5-chloro-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G22

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-bromo-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G23

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-fluoro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G24

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-iodo-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G25

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G26

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-cyano-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G27

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-methyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G28

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-vinyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G29

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-[6-(2-benzyloxy-5-ethynyl-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation G30

3-Azido-5-{6-[5-chloro-2-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

$C_{24}H_{25}ClN_{10}O_5$. MW 568.98. MS 569.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (quart, 1H, J = 4.8 Hz); 8.40 (s, 1H); 8:35 (bs, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.25 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.07 (bs, 1H); 6.28 (d, 1H, J = 5.6 Hz); 6.05 (d, 1H, J = 6.6 Hz); 4.95 (s, 2H); 4.85 - 4.77 (mult, 1H); 4.67 - 4.52 (mult, 2H); 4.49 - 4.42 (mult, 1H); 4.39 - 4.32 (mult, 1H); 2.65 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 2.38 (s, 3H); 2.22 (s, 3H).

Preparation H1

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-chloro-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Triethylamine (4.4 mL, 0.032 mL) was added to a solution of (2S,3S,4R,5R)3-azido-5-(6-chloro-purin-9-yl)-4-acetoxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide (4g, 0.011 mmol) in methanol (80 mL). After stirring for 15 hours, the mixture was concentrated and the residue purified by flash chromatography (5% methanol/dichloromethane) to afford 2.7 g (77%) of the title compound as a colorless solid. MS 339 $(M+H)^+$.^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.62 (bs, 1H); 5.98 (d, 1H, J = 6.7 Hz); 5.07 (t, 1H, J = 6.2 Hz); 4.65 (dd, 1H, J = 5.4, 2.7 Hz); 4.58 (m, 1H); 4.2 (bs, 1H); 2.88 (d, 1H, J = 4.9 Hz); 1.67 (bs, 1H).

Preparation I1

Alternate preparation of (2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-chloropurin-9-yl)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide

To a solution of acetic acid 4-azido-2-(6-chloropurin-9-yl)-5-methylcarbamoyl-tetrahydrofuran-3-yl ester (1.1 g, 2.9 mmol) in anhydrous methanol (100 mL), cooled to 0 °C, was added methylamine (1.2 mL, 8.6 mmol). The solution was stirred for 2 h at room temperature, under anhydrous conditions. After removal of solvent by rotary evaporation, the resulting solid was purified via flash chromatography (7% MeOH/CH_2Cl_2) to yield the title compound as a white foam.

$C_{11}H_{11}ClN_8O_3$. MW 338.72. MS 339.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.22 (quart, 1H, J = 4.2 Hz); 6.41 (dd, 1H, J = 5.2 Hz, J = 2.1 Hz); 6.12 (d, 1H, J = 5.2 Hz); 5.03 (quart, 1H, J = 5.2 Hz); 4.57 - 4.47 (mult, 1H); 4.41 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 2.61 (d, 3H, J = 4.2 Hz).

Preparation J1

Glycosidation

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(6-chloro-purin-9-yl)-4-acetoxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

6-Chloropurine (20.4 g, 0.132 mol) was suspended in hexamethyl disilazane (165 mL) and heated at 110°C. After 2h, the now homogeneous mixture was concentrated and the solid residue reconcentrated from toluene 2x and placed under high vac for 1 hour. The resulting solid was combined with 1,2-bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-D-ribofuranuronic acid methyl amide (12.7 g, 0.044 mol) and dissolved in anhydrous dichloroethane (350 mL). Powdered 4A molecular sieves (15 g) were added and the mixture stirred for 15 minutes. TMSOTf (16.0 mL, 0.088 mol) was added and the reaction was then heated to 60°C for two hours, cooled and quenched by the careful addition of saturated sodium bicarbonate solution (200 mL). Ethyl acetate (350 mL) was added and the mixture was filtered through sintered glass. The filtrate was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (15% then 20% acetone/dichloromethane) to afford the title compound (10.6 g) as an off-white foam. MS 381 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.8 (s, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.6 (bs, 1H); 6.13 (d, 1H, J = 7.0 Hz); 5.87 (dd, 1H, J = 7.0, 5.6 Hz); 4.85 (dd, 1H, J = 5.6, 3.0 Hz); 4.58 (d, 1H, J = 3.0 Hz); 2.9 (d, 1H, J = 4.9 Hz); 2.11 (s, 3H).

The following compound, Preparation J2, was prepared from the appropriate starting material using analogous procedures to Preparation J1.

Preparation J2

(2S,3S,4R,5R)3-Azido-5-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide

Preparation K1

1,2-bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-D-ribofuranuronic acid methyl amide

3-Azido-3-deoxy-1,2-0-isopropylidene-α-D-ribofuranuronic acid methyl amide (12 g, 0.05 mmol) was dissolved in acetic acid (150 mL) and acetic anhydride (50 mL).

The mixture was cooled in an ice bath and a solution of sulfuric acid (1 mL dissolved in 5 mL acetic acid) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was added dropwise to a saturated solution of sodium bicarbonate (2 L), and then extracted with chloroform (3x). The combined organic layers were washed with water (2x) and sat. $NaHCO_3$ (2x) and brine (1x), dried (Na_2SO_4) filtered and concentrated to afford a mixture of anomeric acetates as a tan oil.

Preparation L1

3-Azido-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene-α-D-ribofuranuronic acid methyl amide

Oxalyl chloride (15 mL) was added to a solution of 3-azido-3-deoxy-α-D-ribofuranuronic acid (30 g) in anhydrous THF (250 mL) at 0°C. DMF (1 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature at which time gas evolution commenced. After five hours, the mixture was concentrated and the residue dissolved in dichloromethane (100 mL), cooled to 0°C. A solution of methyl amine in THF (260 mL of a 2M solution) was added slowly. After 30 minutes, the mixture was diluted with water (500 mL) and extracted with chloroform (3x). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford the title compound as a light brown solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.39 (bs, 1H); 5.80 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 4.67 (dd, 1H, J = 4.0, 3.7 Hz); 4.42 (d, 1H, J = 9.3 Hz); 3.6 (dd, 1H, J = 9.3, 4.0 Hz); 2.9 (d, 3H, J = 5.0 Hz); 1.54 (s, 3H); 1.34 (s, 3H).

Preparation M1

(2S,3S,4R,5R)4-Acetoxy-3-azido-5-(6-chloropurin-9-yl)tetrahydrofuran-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 6-chloropurine (4.96 g, 32 mmol) and hexamethyldisilazane (40 mL) were combined and heated to 100 °C for 3 h under anhydrous conditions. The mixture was allowed to cool to room temperature and was then concentrated to a solid on the rotary evaporator using anhydrous toluene (3 x 50mL) to help remove the solvent. The solid was pumped on high vacuum for 15 minutes and then anhydrous acetonitrile (50 mL) was added. 1,2-Bis-O-acetyl-3-Azido-3-deoxy-D-ribofuranuronic acid methyl ester (3.09 g, 10.7 nmol) was dissolved in anhydrous acetonitrile (20 mL) and added to the reaction.

Trimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (7.5 mL, 41.4 mmol) was added. The reaction was stirred at 70°C, under anhydrous conditions, for 15 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL). Water (160 mL) was added, and the reaction mixture was extracted with EtOAc (4 x 100 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to a solid on the rotary evaporator. This solid was purified via flash chromatography (7:3 hexane:EtOAc) to afford 2.88 g of the title compound as a white foam.

Mp 94.0 - 96.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 6.36 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 5.83 (t, 1H, J = 5.4 Hz); 4.83 - 4.77 (mult, 1H); 4.65 (d, 1H, J = 4.2 Hz); 3.84 (s, 3H); 2.14 (s, 3H).

Preparation N1

1,2-Bis-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-D-ribofuranuronic acid methyl ester

3-Azido-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene-α-D-ribofuranuronic acid methyl ester (4.85 g, 20 mmol), concentrated H_2SO_4 (5.5 mL), glacial acetic acid (65 mL), and acetic anhydride (18 mL, 20 mmol) were combined and stirred at room temperature, under anhydrous conditions, for 15 h. The reaction mixture was then taken up in water (500 mL), neutralized with solid sodium hydroxide to pH 7 and extracted with EtOAc (3 x 250 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (500 mL), dried over sodium sulfate and concentrated on a rotary evaporator to a solid, which was purified via flash chromatography (2:1 hexane:EtOAc) to afford 3.09 g of the title compound as a clear, colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (s, 1H); 5.33 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 4.53 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 4.44 - 4.38 (mult, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.08 (s, 3H).

Preparation O1

3-Azido-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene-α-D-ribofuranuronic acid methyl ester

To a solution of 3-azido-3-deoxy-1,2-isopropylidene-α-D-ribofuranuronic acid (4.23 g, 18 mmol) in DMF (50 mL) was added potassium carbonate (3 g, 22 mmol) and iodomethane (2.3 mL, 37 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature under anhydrous conditions for 15 h. The reaction mixture was then taken up in EtOAc (500 mL) and washed with water (500 mL), saturated aqueous NaHCO (2 x 500 mL), and saturated aqueous NaCl (500 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated on the rotary

evaporator to an oil. The product was purified by flash chromatography (7:3 hexane:EtOAc) to afford 4.45 g of the title compound as a clear, colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 4.74 - 4.68 (mult, 1H); 4.53 (d, 1H, J = 9.6 Hz); 3.82 (s, 3H); 3.69 - 3.63 (mult, 1H); 1.55 (s, 3H); 1.34 (s, 3H).

Preparation P1

3-Azido-3-deoxy-1,2-isopropylidene-α-D-ribofuranuronic acid

A solution of 3-azido-1,2,5,6- bis-O-isopropylidene-3-deoxy-D- allofuranose (451 g, 1.58 mol) in diethyl ether (4.5 L) was treated with periodic acid (540 g, 2.37 mol) at ambient temperature which was maintained with a water bath. After 24 hours, the precipitated salts were filtered and washed with ether. The filtrate was concentrated and the crude aldehyde was added to a mixture of chloroform (2.5 L), acetonitrile (2.5 L) and water (3.4 L). To this vigorously stirred mixture was added sodium periodate (1211 g, 5.67 mol) and ruthenium trichloride hydrate (14.5 g, 0.69 mol) at room temperature maintained with a water bath. After 20 hours, the mixture was diluted with chloroform (4 L) and water (4 L) and the mixture was filtered through Celite® filter aid. The layers were separated and the aqueous phase reextracted with chloroform. The combined organic layers were concentrated in vacuo and the residue partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate (2 L) and ethyl acetate (3 L). The layers were separated and the aqueous layer reextracted with ethyl acetate (2 L). The aqueous layer was acidified with 2N HCl solution and extracted with ethyl acetate (3 x 3 L). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give 208 g of the title compound as an off-white solid pure by tlc and NMR. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.5 (bs, 1H); 5.95 (d, 1H, J = 3.7); 4.8 (dd, 1H, J = 4.0, 3.7 Hz); 4.6 (d, 1H, J = 9.5 Hz); 3.72 (dd, 1H, J = 9.5, 4.0 Hz); 1.58 (s, 3H); 1.38 (s, 3H).

Preparation Q1

3-Azido-1,2,5,6- bis-O-isopropylidene-3-deoxy-D- allofuranose.

Triflic anhydride (1500 g, 5.3 mol) was added dropwise to a solution of pyridine (493 g, 6.2 mol) in dichloromethane (7.5 L) at -15°C. After 30 minutes, a solution of 1,2,5,6- bis-O-isopropylidene-D- glucofuranose (735 g, 2.84 mol) was added as a solution in dichloromethane (2.5 L). After 1 hour, the reaction was quenched by the dropwise addition of water (4 L) allowing the reaction temperature to warm to 0°C. The layers were separated and the organic layer dried with sodium sulfate, filtered

and concentrated to give a red oil. The triflate was immediately dissolved in DMF (8 L), treated with NaN_3 (554 g, 8.5 mol) and warmed to 35°C. After 18 hours, the mixture was poured into water (12 L) and extracted with ethyl acetate (3 x 4 L). The combined organic layers were washed with water (2 x 3 L) and brine (1 x 3 L), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was preadsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (6:1 hex/EtOAc then 4:1 hex/EtOAc) to afford 228 g of the title compound as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 4.7 (dd, 1H, J = 4.4, 3.7 Hz); 4.15 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 3.5 (dd, 1H, J = 9.1, 4.4 Hz); 1.56 (s, 3H); 1.47 (s, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.34 (s, 3H).

Preparation R1

5-Chloro-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-benzylamine

A solution of 30% HCl in ether (0.5 mL) was added to a solution of [5-chloro-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (146 mg, 0.43 mmol) in methanol (5 mL). After stirring overnight, the mixture was concentrated and triturated from ether, filtered, washed with ether and dried to afford 76 mg of the title compound as a colorless solid. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.4 (m, 2H); 7.04 (m, 1H); 4.91 (s, 2H); 4.12 (s, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.79 (s, 2H).

Preparation S1

(5-Chloro-2-cyanomethoxy-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Di-tert-butyl dicarbonate (0.45 g, 2.03 mmol) was added to a solution of (2-aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-acetonitrile (0.2 g, 1.01 mmol) and triethylamine (0.57 mL, 4 mmol) in dry THF (10 mL) at ambient temperature. After 4 hours the mixture was diluted with ethyl acetate (30 mL) washed with 1N HCl solution (1x), sat. sodium bicarbonate solution (1x) and brine (1x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (5-20% ethyl acetate/hexanes) to afford 218 mg (74%) of the title compound as a colorless solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.3 (m, 2H); 6.92 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.91 (bs, 1H); 4.78 (s, 2H); 4.28 (s, 2H); 1.41 (s, 9H).

Preparation T1

2-Aminomethyl-4-chloro-phenoxy acetic acid tert-butyl ester.

Raney nickel (~0.5 g) was added to a solution of 2-cyano-4-chlorophenoxy acetic acid-t-butyl ester (560 mg, 0.21 mmol) in methanol (25 mL) containing 1 mL of sat. ammonium hydroxide. The mixture was placed under 40 psi of hydrogen and shaken for two hours. The mixture was filtered and concentrated. The residue was partitioned between 1N HCl and ether. The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with ether. The aqueous layer was basified to ~pH 10 with K_2CO_3 solution and extracted with ether (3x). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to afford 360 mg of the title compound as an oil. MS 272 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H); 7.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.61 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.5 (s, 2H); 3.85 (s, 2H); 2.62 (bs, 2H); 1.41 (s, 9H).

Preparation U1

2-cyano-4-chlorophenoxy acetic acid-tert-butyl ester

Sodium hydride (96 mg, 4.1 mmol) was added to a solution of 2-cyano-4-chloro phenol (0.5 g, 3.26 mmol) in anhydrous DMF (6 mL) at -10°C. After 15 minutes the mixture became homogeneous and t-butyl bromo acetate was added dropwise. After 2 hours, the mixture was quenched with water and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were washed with water (2x) brine (1x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (10 % ethyl acetate/hexanes) to afford 850 mg of the title compound as a colorless syrup (97%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.46 (dd, 1H, J = 9.1, 2.7 Hz); 6.78 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 4.63 (s, 3H); 1.46 (s, 9H).

Preparation V1

(-)-5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine

After converting 5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride into its free base, the free base was subjected to chiral HPLC, to yield the title compound.

$[\alpha]_{22}$ = -23.57° (c = 0.140, MeOH)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.00 - 3.90 (mult, 4H); 3.80 -

3.70 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.75 - 2.71 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.77 - 1.63 (mult, 1H).

The following compound, Preparation V2, was prepared using analogous procedures to Preparation V1.

Preparation V2

(+)-5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine

After converting 5-chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride into its free base, the free base was subjected to chiral HPLC, to yield the title compound.

$[\alpha]_{22}$ = +16.32° (c = 0.190, MeOH)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.00 - 3.90 (mult, 4H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.75 - 2.71 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.77 - 1.63 (mult, 1H).

Preparation W1

5-Chloro-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)benzylamine hydrochloride

A solution of 5-chloro-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)benzonitrile (412 mg, 1.54 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was added to a solution of lithium aluminum hydride (3.53 mL, 1.0 M in THF) at room temperature. The reaction was stirred for 15 h at room temperature under anhydrous conditions, whereupon it was cooled to 0 °C and 1 N aqueous NaOH (0.54 mL) was added. The reaction was stirred for ½ h at 0 °C and then the solids were filtered off and rinsed with THF. The filtrate was concentrated by rotary evaporation and the resulting solid was dissolved in 30 mL of absolute ethanol. Aqueous hydrochoride solution (1.0 N, 1.7 mL) was added and the reaction was stirred for 15 min. The solvent was removed by rotary evaporation and the resulting solid was triturated with Et_2O to to yield the title compound.

$C_{13}H_{19}ClN_2O_2$. MW 270.76. MS 271.2 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.40 (mult, 2H); 7.13 (d, 1H, J = 5.9); 4.34 (bs, 2H); 4.15 (s, 2H); 3.79 (bs, 4H); 3.35 - 3.25 (mult, 4H); 3.08 (bs, 2H); 2.83 (bs, 2H)

The following compounds, Preparations W2-W26, were prepared from the appropriate benzonitrile using analogous procedures to Preparation W1.

527

Preparation W2

2-Benzyloxy-5-chloro-benzylamine hydrochloride

Mp 150.5 - 152.5 °C

$C_{14}H_{14}ClNO$. MW 247.73. MS 248.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (bs, 3H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.47 - 7.38 (mult, 2H); 7.43 to 7.33 (mult, 3H) 7.32 - 7.25 (mult, 1H); 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.14 (s, 2H); 3.96 (s, 2H).

Preparation W3

5-Chloro-2-cyclobutylmethoxybenzylamine hydrochloride

Mp 168.0 - 170.0 °C

$C_{12}H_{16}ClNO$. MW 225.72. MS 225.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (bs, 3H); 7.48 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.36 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 3.97 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 3.92 (bs, 2H); 2.76 - 2.71 (mult, 1H); 2.09 - 1.97 (mult, 2H); 1.97 - 1.77 (mult, 4H).

Preparation W4

5-Chloro-2-(3-methoxy-benzyloxy)benzylamine hydrochloride.

Mp 159.0 - 160.0 °C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. MW 277.75. MS 277.9 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (bs, 3H); 7.51 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.38 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7Hz); 7.28 (t, 1H, J = 8.0 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.06 7.00 (mult, 2H); 6.87 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 5.13 (s, 2H); 3.99 (s, 2H); 3.74 (s, 3H).

Preparation W5

5-Chloro-2-(2,5-dimethoxy-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

Mp 212.0 - 213.0 °C

$C_{16}H_{18}ClNO_3$. MW 307.78. MS 307.8 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (bs, 3H); 7.50 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.38 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.02 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.86 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 3.1 Hz); 5.09 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.68 (s, 3H).

Preparation W6

5-Chloro-2-(3-chloro-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

Mp 164.0 - 166.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (bs, 3H); 7.58 (s 1H); 7.52 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.50 - 7.37 (mult, 4H); 7.11 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.19 (s, 2H); 4.02 (bs, 2H).

Preparation W7

5-Chloro-2-(2-chloro-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (bs, 3H); 7.85 - 7.80 (mult, 1H); 7.55 - 7.45 (mult, 2H); 7.45 - 7.35 (mult, 3H); 7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.22 (s, 2H); 4.00 (d, 2H, J = 5.2 Hz).

Preparation W8

5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

Mp 105.5 - 108.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.00 - 3.90 (mult, 4H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.75 - 2.71 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.77 - 1.63 (mult, 1H).

Preparation W9

5-Chloro-2-(4-methyl-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

Mp 155.0 - 157.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (bs, 3H); 7.50 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.40 - 7.35 (mult, 3H); 7.17 (d, 2H, J = 7.7 Hz); 7.12 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.11 (s, 2H); 3.96 (bs, 2H); 2.28 (s, 3H).

Preparation W10

5-Chloro-2-(2-methyl-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

Mp 176.0 - 178.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (bs, 3H); 7.53 (d, 1H, J = 2.7Hz); 7.45 - 7.38 (mult, 2H); 7.25 - 7.17 (mult, 4H); 5.15 (s, 2H); 3.97 (d, 2H, J = 5.4 Hz); 2.31 (s, 3H).

Preparation W11

5-Chloro-2-(3-methyl-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

Mp 137.0 - 140.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (bs, 3H); 8.49 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.39 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.29 - 7.22 (mult, 3H); 7.12 (d, 2H, J = 8.9 Hz); 5.12 (s, 2H); 4.02 - 3.97 (mult, 2H); 2.30 (s, 3H).

Preparation W12

5-Chloro-2-(2-methoxy-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

Mp 199.5 - 200.5 °C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. MW 277.75. MS 278.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (bs, 3H); 7.51 (d, 1H, J = 2.3 Hz); 7.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.33 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 7.5 Hz); 7.12 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.94 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 5.12 (s, 2H); 3.97 (bs, 2H); 3.81 (s, 3H).

Preparation W13

5-Chloro-2-(furan-3-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

Mp 137.0 - 140.0 °C

$C_{12}H_{12}ClNO_2$. MW 237.7. MS 238.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (bs, 3H); 7.80 (s, 1H); 7.66 (s,1H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.39 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.62 (s, 1H); 5.03 (s, 2H); 3.92 (quart, 2H, J = 5.7 Hz).

Preparation W14

5-Chloro-2-(4-methoxy-benzyloxy)benzylamine

Mp 142.0 - 147.0 °C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. MW 277.75. MS 278.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (bs, 2H); 8.25 (bs, 1H); 7.50 (d, 1H, J = 2.1Hz); 7.43 - 7.36 (mult, 3H); 7.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.95 - 6.90 (mult, 2H); 5.07 (s, 2H); 3.96 - 3.90 (mult, 2H); 3.73 (s, 3H).

Preparation W15

5-Chloro-2-cyclopentylmethoxybenzylamine

Mp 155.0 - 157.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (bs, 3H); 7.47 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.36 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.5 Hz); 7.06 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 3.94 (bs, 2H); 3.88 (d, 2H, J = 6.8 Hz); 2.32 (sept, 1H, J = 7.5 Hz); 1.80 - 1.70 (mult, 2H); 1.62 - 1.45 (mult, 4H); 1.38 - 1.28 (mult, 2H).

Preparation W16

5-Chloro-2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)benzyloxy]benzylamine hydrochloride

$C_{20}H_{25}ClN_2O_3$. MW 376.89. MS 377.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (bs, 3H); 7.51 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.39 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.31 (t, 1H, J = 7.9 Hz); 7.12 (d, 2H, J = 8.9 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 6.93 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.14 (s, 2H); 4.47 - 4.27 (mult, 2H); 4.02 - 3.98 (mult, 2H); 3.98 - 3.70 (mult, 4H); 3.59 - 3.39 (mult, 4H); 3.35 - 3.25 (mult, 2H).

Preparation W17

5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

Mp 105.5 - 108.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.00 - 3.90 (mult, 4H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.75 - 2.71 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.77 - 1.63 (mult, 1H).

Preparation W18

5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

Mp 105.5 - 108.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.00 - 3.90 (mult, 4H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 - 3.60 (mult, 1H); 3.60 - 3.55 (mult, 1H); 2.75 - 2.71 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.77 - 1.63 (mult, 1H).

Preparation W19

5-Chloro-2-(furan-2-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

Mp 145.0 - 150.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.69 (s, 1H); 7.50 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.39 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 1.9 Hz); 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.60 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.46 (bs, 1H); 5.14 (s, 2H); 3.89 (d, 2H, J = 4.4 Hz).

Preparation W20

5-Chloro-2-(2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (bs, 3H); 7.48 - 7.42 (mult, 1H); 7.34 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J =2.7 Hz); 7.13 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.43 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 4.59 (dd,

1H, J = 8.1 Hz, J = 2.3 Hz); 4.36 - 4.40 (mult, 2H); 4.01 (s, 2H); 4.05 - 3.80 (mult, 3H); 1.30 (d, 6H, J = 6.6 Hz); 1.23 (d, 6H, J = 11.0 Hz).

Preparation W21

5-Chloro-2-(5-dimethylaminomethylfuran-2-ylmethoxy)benzylamine

$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$. MW 294.78. MS 295.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (bs, 3H); 7.52 (d, 1H, J = 2.4 Hz); 7.43 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 2.4 Hz); 7.29 (d, 1H, J = 9.0 Hz); 6.77 - 6.68 (mult, 2H); 5.18 (s, 2H); 4.39 - 4.34 (mult, 2H); 3.93 (d, 2H, J = 5.6 Hz); 2.76 - 2.61 (mult, 6H).

Preparation W22

5-Chloro-2-(naphthalen-1-ylmethoxy)benzylamine hydrochloride

Mp 196.0 - 198.0 °C

$C_{18}H_{16}ClNO$. MW 297.79. MS 297.9 $(M+H)^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 8.14 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 8.03 - 7.92 (mult, 2H); 7.72 (d, 1H, J = 6.9 Hz); 7.63 - 7.41 (mult, 5H); 7.40 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.66 (s, 2H); 3.95 (d, 2H, J = 5.6 Hz).

Preparation W23

5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)benzylamine hydrochloride

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (bs, 3H); 7.54 - 7.47 (mult, 3H); 7.46 - 7.35 (mult, 3H); 7.10 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.16 (s, 2H); 3.99 (bs, 2H).

Preparation W24

5-Chloro-2-(2,5-dimethylfuran-3-ylmethoxy)benzylamine

Using a modified Preparation W1, wherein instead of making the hydrochloride salt, the title compound was isolated as the free base 5-chloro-2-(2,5-dimethylfuran-3-ylmethoxy)benzonitrile was converted to the title compound. Thus, after the NaOH quench and filter, the solids were washed with THF. The filtrate was concentrated on the rotary evaporator to yield the title compound as a pale yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.15 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 6.98 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.00 (s, 1H); 4.78 (s, 2H); 3.56 (s, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 1.65 (bs, 2H).

Preparation W25

5-Chloro-2-methoxybenzylamine

Using a modified Preparation W1, wherein instead of making the hydrochloride salt, the title compound was isolated as the free base, 5-chloro-2-methoxybenzonitrile and was converted to the title compound. Thus, after the NaOH quench and filter, the solids were washed with THF. The filtrate was concentrated on the rotary evaporator. The resulting viscous oil was then taken up in Et_2O (100 mL) and water (100 mL). After separating the layers, the aqueous layer was extracted twice more with Et_2O. The combined organic layers were washed with aqueous saturated NaCl, dried over Na_2SO_4, filtered, and the solvent removed by rotary evaporation to yield the title compound as a pale yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.38 (mult, 1H); 7.25 - 7.15 (mult, 1H); 6.92 (td, 1H, J =11 Hz, J = 8.7 Hz); 3.75 (d, 3H, J = 7.2 Hz); 3.65 - 3.55 (mult, 2H); 1.72 (bs, 2H).

Preparation W26

[3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)phenyl]methanol

Using a modified Preparation W1, wherein instead of adding the aqueous hydrochloride solution, the title compound was extracted as the alcohol, 3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)benzaldehyde and was converted to the title compound. Thus, after the NaOH quench and filter, the solids were washed with THF. The filtrate was concentrated on the rotary evaporator. The resulting viscous oil was then taken up in Et_2O (100 mL) and water (100 mL). After separating the layers, the aqueous layer was extracted twice more with Et_2O. The combined organic layers were washed with aqueous saturated NaCl, dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent removed by rotary evaporation to yield the title compound as a pale yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 (t, 1H, J = 7.9 Hz); 6.87 - 6.81 (mult, 2H); 6.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 5.17 - 5.09 (mult, 1H); 4.43 (d, 2H, J = 5.6 Hz); 4.04 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 3.59 - 3.51 (mult, 4H); 2.70 - 2.62 (mult, 2H); 2.50 - 2.38 (mult, 4H).

Preparation X1

5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy)benzylamine

To a flask containing anhydrous 2- propanol (40 mL), hydrazine hydrate (4 mL, and anhydrous THF (60 mL), at room temperature, was added 2-[5-chloro-2-(3-methyl isoxazol-5ylmethoxy) benzyl] isoindole-1,3-dione (5g, 13mmol). The reaction was stirred at 50°C for 3 h. The solids were filtered and washed with THF. The filtrate

was concentrated, dissolved in ether (100 ml) and washed with 1N NaOH (1X) and brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to afford the title product as a solid.

Mp 32.0 - 35.0 °C; $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$. MW 252.70. MS 253.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (d, 1H, J = 2.6 Hz); 7.18 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.6 Hz); 7.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.42 (s, 1H); 5.21 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.18 (s, 3H); 1.71 (bs, 2H).

The following compounds, Preparations X1-X6, were prepared from the appropriate phthalimide using analogous procedures to Preparation X1.

Preparation X2

5-Chloro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)benzylamine

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, 1H, J = 1.5 Hz); 8.50 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, J =1.5 Hz); 7.83 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, J = 3.1 Hz); 7.42 - 7.35 (mult, 2H); 7.20 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.9 Hz); 7.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.13 (s, 2H); 3.67 (s, 2H).

Preparation X3

5-Chloro-2-(thiazol-2-ylmethoxy)benzylamine

Mp 74.0 - 76.0 °C

$C_{11}H_{11}ClN_2OS$. MW 254.74. MS 255.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 7.74 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 7.39 (d, 1H, J = 2.7Hz); 7.19 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.7 Hz); 7.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.41 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 1.78 (bs, 2H).

Preparation X4

2-(Benzothiazol-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzylamine

Mp 72.0 - 79.0

$C_{15}H_{13}ClN_2OS$. MW 304.80. MS 305.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.49 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 7.3 Hz); 7.44 - 7.39 (mult, 2H); 7.20 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 5.57 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 1.83 (bs, 2H).

Preparation X5

2-(Benzofuran-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzylamine

Mp 75.5 - 77.0 °C

$C_{16}H_{14}ClNO_2$. MW 287.75. MS 288.0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.54 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.36 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 7.28 (t, 1H, J = 7.3 Hz); 7.25 - 7.16 (mult, 2H); 7.13 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.99 (s, 1H); 5.25 (s, 2H); 3.61 (s, 2H); 1.78 (bs, 2H).

Preparation X6

5-Chloro-2-(thiophen-2-ylmethoxy)benzylamine

$C_{12}H_{12}ClNOS$. MW 253.75. MS 254.0 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 1.2 Hz); 7.40 - 7.36 (mult, 1H); 7.22 - 7.16 (mult; 2H); 7.07 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz); 7.04 - 6.98 (mult, 1H); 5.29 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 1.79 (bs, 2H).

Preparation Y1

5-Chloro-2-(isothiazol-5-ylmethoxy)benzylamine

To a mixture of 2-[5-chloro-2-(isothiazol-5ylmethoxy)benzyl]isoindole-1,3-dione (464mg, 1.20 mmol), 2-propanol (20 mL), water (2.5 mL), and THF (25 mL) was added $NaBH_4$ (295 mg, 7.80 mmol). The reaction was stirred at room termperature for 16 h. The organic solvent was then removed by rotary evaporation and the resulting oil was taken up in CH_2Cl_2 (50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over $NaSO_4$, filtered, and concentrated on a rotary evaporator. This material was taken up in 2-propanol (20 mL), glacial acetic acid (1.2 mL), and water (1.0 mL) and the reaction was heated to 80 °C in a sealed tube for 24 h. The organic solvent was then removed by rotary evaporation and the resulting oil was taken up in CH_2Cl_2 (50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), saturated aqueous NaCl (50 mL), dried over $NaSO_4$, filtered, and concentrated on a rotary evaporator to afford the title compound.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H); 7.42 - 7.38 (mult, 2H); 7.19 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.02 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.50 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 1.73 (bs, 2H).

The following compounds, Preparations Y2-Y3, were prepared from the appropriate azide using analogous procedures to Preparation Y1.

Preparation Y2

5-Chloro-2-(quinolin-2-ylmethoxy)benzylamine

$C_{17}H_{15}ClN_2O$. MW 298.77. MS 299.2 $(M+H)^+$.

532

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.03 - 7.96 (mult, 2H); 7.76 (t, 1H, J = 6.8 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.60 (t 1H, J = 6.8 Hz); 7.42 (s, 1H); 7.18 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.01 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.37 (s, 2H); 3.78 (s, 2H).

Preparation Y3

5-Chloro-2-(4-methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethoxy) benzylamine

Mp 64.0 - 66.0 °C

$C_{11}H_{12}ClN_3OS$. MW 269.75. MS 270.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (d, 1H, J = 2.3 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.3 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.53 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 2.66 (s, 3H); 1.84 (bs, 2H).

Preparation Z1

2-Benzyloxy-5-cyano-benzylamine

Triphenylphosphine (1.64 g, 6.24 mmol) was added to a solution of 2-benzyloxy-5-cyano-benzylazide (1.1 g, 4.16 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at 0°C. After 1 hour, ammonium hydroxide (0.5 mL) was added and the mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. The mixture was concentrated and the residue purified by flash chromatography (3% methanol/dichloromethane) to afford 677 mg (69%) of the title compound as a colorless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6-7.3 (m, 7H); 6.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.18 (s, 2H); 3.9 (s, 2H).

The following compounds, Preparations Z2-Z4, were prepared from the appropriate azide using analogous procedures to Preparation Z1.

Preparation Z2

2-Benzyloxy-5-ethenyl-benzylamine

Preparation Z3

2-Benzyloxy-5-ethynyl-benzylamine

Preparation Z4

(2-Aminomethyl-4-chloro-phenoxy)-acetonitrile

Preparation AA1

2-Benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzylamine

LAH (136 mg, 3.58 mmol) was added to a solution of 2-benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzylazide (1.1 g, 3.58 mmol) at 0°C. After 1 hour, the reaction was quenched by the sequential addition of water (136μL), 15% NaOH (136 μL), and water (400 μL),

the mixture was diluted with dichloromethane and dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (3% methanol/dichloromethane) to afford 825 mg (82%) of the title compound as a colorless oil. MS 282 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6-7.3 (m, 7H); 6.92 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.18 (s, 2H); 3.9 (s, 2H); 2.65 (bs, 2H).

The following compounds, Preparations AA2-AA5, were prepared from the appropriate azide using analogous procedures to Preparation AA1.

Preparation AA2

2-Benzyloxy-5-bromo-benzylamine

Preparation AA3

2-Benzyloxy-5-fluoro-benzylamine

Preparation AA4

2-Benzyloxy-5-iodo-benzylamine

Preparation AA5

2-Benzyloxy-5-methyl-benzylamine

Preparation BB1

2-Benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzylazide

DBU (1 mL, 6.62 mmol) and diphenyl phosphoryl azide (1.6 mL, 7.5 mmol) were added to a solution of 2-benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzyl alcohol (1.24 g, 4.41 mmol) in anhydrous toluene (10 mL) at room temperature. After 3 hours, water was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with 1N HCl (1x), brine (1x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (3% ethyl acetate/hexanes) to afford 1.14 grams of the title compound as a colorless oil (84%). MS 280 $(M-N_2)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6-7.3 (m, 7H); 7.01 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.18 (s, 2H); 4.42 (s, 2H).

The following compounds, Preparations BB2-BB7, were prepared from the appropriate alcohol using analogous procedures to Preparation BB1.

Preparation BB2

2-Benzyloxy-5-bromo-benzylazide

Preparation BB3

2-Benzyloxy-5-fluoro-benzylazide

Preparation BB4

2-Benzyloxy-5-methyl-benzylazide

Preparation BB5

2-Benzyloxy-5-cyano-benzylazide

Preparation BB6

2-Benzyloxy-5-iodo-benzylazide

Preparation BB7

(2-Azidomethyl-4-chloro-phenoxy)-acetonitrile

Preparation CC1

2-Benzyloxy-5-trifluoromethyl-benzylalcohol

Cesium carbonate (2.24 g, 6.9 mmol) was added to a solution of 2-hydroxy-5-trifluoromethyl-benzyl alcohol (885 mg, 4.6 mmol) and benzyl bromide (547 μL, 4.6 mmol) in anhydrous DMF (8 mL) at room temperature. The reaction was heated to 50°C for 2 hours, cooled, diluted with ethyl acetate (25 mL) and washed with water (3 x 25 mL), brine (1 x 25 mL), and dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford 1.3 g of the title compound as a colorless solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6-7.3 (m, 7H); 7.01 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.18 (s, 2H); 4.79 (s, 2H); 2.8 (bs, 1H).

Preparation DD1

2-Hydroxy-5-trifluoromethyl-benzyl alcohol

Paraformaldehyde (3.4 g, 0.114 mol) was added in 0.5 g portions over a six hour period to a refluxing mixture of 4-trifluoromethyl phenol (2.3 g, 0.0142 mol), phenyl boronic acid (2.1 g, 0.017 mol) and proprionic acid (530 μL, 7 mmol) in benzene with the azeotropic removal of water (Dean-Stark trap). When the addition was complete, the reaction was heated for an additional hour, then cooled with an ice bath, diluted with THF (30 mL) and treated with 5 mL of 30% hydrogen peroxide solution. After stirring for one hour, the mixture was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was washed with $NaHSO_3$ solution (1 x 50 mL), brine (1 x 50 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (30% ethyl acetate/hexanes) to afford 950 mg (35%) of the title compound as a colorless solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 7.3 (s, 1H); 6.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 4.89 (s, 2H);

The following compound, Preparation DD2, was prepared from the appropriate phenol using analogous procedures to Preparation DD1.

Preparation DD2

2-Hydroxy-5-cyano-benzyl alcohol

Preparation EE1

2-Benzyloxy-5-fluoro benzyl alcohol

LAH (226 mg, 5.95 mmol) was added to a solution of 2-benzyloxy-5-fluoro-benzoic acid benzyl ester (2 g, 5.95 mmol) at 0°C. The reaction was warmed to room temperature and after 1 hour, the reaction was quenched by the sequential addition of water (226 μL), 15% NaOH (226 μL), and water (760 μL), the mixture was diluted with ethyl acetate and dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (10% ethyl acetate/hexanes) to afford 1.13 g (82%) of the title compound as a colorless solid. MS 250 $(M+NH_4)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (m, 5H); 7.05 (dd, 1H, J = 9.1, 4.3 Hz); 6.92 (m, 2H); 5.08 (s, 2H); 4.65 (s, 2H); 2.2 (bs, 1H).

The following compounds, Preparations EE2-EE3, were prepared from the appropriate starting material using analogous procedures to Preparation EE1.

Preparation EE2

2-Benzyloxy-5-iodo-benzyl alcohol

Preparation EE3

2-Benzyloxy-5-methyl-benzyl alcohol

Preparation FF1

2-Benzyloxy-5-ethynyl-benzyl azide and 2-benzyloxy-5-ethenyl-benzyl azide

Lithium aluminum hydride (95 mg, 2.49 mmol) was added to a solution of 2-benzyloxy-5-ethynyl-benzoic acid benzyl ester (680 mg, 1.99 mmol) in THF (5 mL) at 0°C. After 15 minutes, the reaction was quenched by the sequential addition of water (100 μL), 15% NaOH (100 μL), and water (300 μL). The mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (10% ethyl acetate/hexanes) to afford 600 mg of a ~1:1 mixture of 2-benzyloxy-5-ethynyl-benzyl alcohol and 2-benzyloxy-5-ethenyl-benzyl alcohol. This mixture was dissolved in toluene (8 mL) and treated with DBU (0.7 mL, 4.52 mmol) and diphenyl phosphoryl azide (1.1 mL, 5.12 mmol)

at room temperature. After 18 hours, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with 1N HCl (1x), brine (1x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (3.5% THF/hexanes) and the mixed fractions were rechromatographed with 3% ether/pet ether to afford 206 mg of 2-benzyloxy-5-ethenyl-benzyl azide as the faster eluting fraction. MS 238 $(M-N_2)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (m, 7H); 6.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 6.62 (dd, 1H, J = 17.5, 10.5 Hz); 5.61 (d, 1H, J = 17.5 Hz); 5.15 (m, 3H); 4.40 (s, 2H).

Further elution provided 135 mg of 2-benzyloxy-5-ethynyl-benzyl azide. MS 236 $(M-N_2)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (m, 7H); 7.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.1 (s, 2H); 4.39 (s, 2H); 3.0 (s, 1H).

Preparation GG1

2-Benzyloxy-5-ethynyl-benzoic acid benzyl ester

Tetra-butyl ammonium fluoride (2.97 mL of a 1M solution in THF, 2.97 mmol) was added to a solution of 2-benzyloxy-5-(2-trimethylsilyl-ethynyl)-benzoic acid benzyl ester (1.07 g, 2.58 mmol) in THF (10 mL) at room temperature. After 30 minutes, the mixture was diluted with ether (20 mL) and washed with water (3 x 30 mL) and brine (1 x 30 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (5% ethyl acetate/hexanes) to afford 687 mg (78%) product as a light orange oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.52 (dd, 1H, J = 9.1, 1 Hz); 7.38 (m, 10 H); 6.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.35 (s, 2H); 5.19 (s, 2H); 3.0 (s, 1H).

Preparation HH1

2-Benzyloxy-5-(2-trimethylsilyl-ethynyl)-benzoic acid benzyl ester

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (194 mg, 0.277 mmol), copper iodide (106 mg, 0.554 mmol) and triethylamine (0.8 mL, 5.44 mmol) were added to a solution of 2-benzyloxy-5-iodo-benzoic acid benzyl ester (1.23 g, 2.77 mmol) and trimethylsilyl acetylene (0.5 mL, 3.32 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) at room temperature. The flask was covered with aluminum foil and stirred overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with water (3 x), 1N HCl (1 x) and brine (1 x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (5 % ethyl acetate/hexanes) to afford 1.07 g (93%) of the title

compound as an oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.52 (dd, 1H, J = 9.1, 1 Hz); 7.38 (m, 10 H); 6.95 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.31 (s, 2H); 5.17 (s, 2H); 0.1 (s, 9H).

Preparation II1

2-Benzyloxy-5-fluoro-benzoic acid benzyl ester.

Benzyl bromide (0.86 mL, 7.2 mmol) and cesium carbonate (2.6 g, 8 mmol) were added to a solution of 2-hydroxy-5-fluoro-benzoic acid (0.5 g, 3.2 mmol) in anhydrous DMF (8 mL) at room temperature. The reaction was heated to 80°C for two hours, cooled and diluted with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with water (1 x 50 mL) and brine (1 x 50 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford 1.02 g of the title compound as a colorless oil (93%). MS: 337 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (dd, 1H, J = 8.7, 3.1 Hz); 7.35 (m, 10H); 7.1 (m, 1H); 6.97 (dd, 1H, J = 9.1, 4.3 Hz); 5.3 (s, 2H); 5.1 (s, 2H).

The following compounds, Preparations II2-II3, were prepared from the appropriate starting material using analogous procedures to Preparation II1.

Preparation II2

2-Benzyloxy-5-iodo-benzoic acid benzyl ester.

Preparation II3

2-Benzyloxy-5-methyl-benzoic acid benzyl ester.

Preparation JJ1

2-Benzyloxy-5-bromo-benzyl alcohol.

Sodium borohydride (339 mg, 8.93 mmol) was added to a solution of 2-benzyloxy-5-bromo-benzaldehyde (2.6 g, 8.93 mmol) in anhydrous ethanol (20 mL) at 0°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and, after 3 hours, the mixture was concentrated and the residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and washed with water (1 x 25 mL), 1N HCl solution (1 x 25 mL) and brine (1 x 25 mL). The solution was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (8% ethyl acetate/hexane) to afford 2.58 g of the title compound as a colorless oil (98 %).

MS 292 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 7H); 6.9 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.06 (s, 2H); 4.62 (s, 2H); 2.2 (bs, 1H).

Preparation KK1

2-Benzyloxy-5-bromo-benzaldehyde.

Benzyl bromide (18 mL, 14.9 mmol) and cesium carbonate (8.1 g, 24.9 mmol) were added to a solution of 2-hydroxy-5-bromo benzaldehyde 2 g, 9.95 mmol) in anhydrous DMF (25 mL) at room temperature. The reaction was heated to 80°C for two hours, cooled and diluted with water (50 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL) and the combined organic layers were washed with water (1 x 50 mL) and brine (1 x 50 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (10% ethyl acetate/hexane) to afford 2.67 g of the title compound as a colorless oil (92%). MS: 291 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H); 7.6 (dd, 1H, J = 8.9, 2.7 Hz); 7.39 (m, 6H); 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 5.18 (s, 2H).

Preparation LL1

2-[5-Chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy) benzyl]isoindole-1,3-dione

To a mixture of 2-[5-chloro-2-hydroxy benzyl]isoindole-1,3-dione (800 mg, 2.78 mmol), 5-hydroxymethyl-3-methyl-isoxazole (373 mg, 3.3 mmol), and triphenylphosphine (1.0 g, 4.2 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added diethylazodicarboxylate (0.657 mL, 4.7 mmol). The solution was stirred for 15 h at room temperature under anhydrous conditions. The solvent was then removed by rotary evaporation and the product was preadsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography to afford the title compound (555 mg, 52%).

$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$. MW 382.81. MS 382.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.79 (mult, 4H); 7.28 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.6 Hz); 7.18 (d, 1H, J = 2.6 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 6.39 (s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 2.17 (s, 3H).

The following compounds, Preparations LL2-LL32, were prepared from the starting material by reaction with the appropriate alcohol using analogous procedures to Preparation LL1.

Preparation LL2

5-Chloro-2-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)benzonitrile

Mp 78.0 - 80.0 °C

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$. MW 266.73. MS 267.2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.45 (mult, 2H); 6.92 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 4.20 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 3.72 (t, 4H, J = 4.6 Hz); 2.86 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 2.62 (t, 4H, J = 4.6 Hz).

Preparation LL3

2-Benzyloxy-5-chlorobenzonitrile

Mp 75.0 - 76.5 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.68 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.45 - 7.36 (mult, 4H); 7.35 - 7.28 (mult, 2 H); 5.25 (s, 2H).

Preparation LL4

5-Chloro-2-cyclobutylmethoxybenzonitrile

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.65 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.45 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.06 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 2.75 - 2.63 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 2H); 1.92 - 1.75 (mult, 4H).

Preparation LL5

5-Chloro-2-(3-methoxy-benzyloxy)benzonitrile

Mp 90.0 - 92.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.70 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.5 Hz); 7.35 - 7.25 (mult, 2H); 7.05 - 6.95 (mult, 2H); 6.88 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.5 Hz); 5.25 (s, 2H); 3.73 (s, 3H).

Preparation LL6

5-Chloro-2-(2,5-dimethoxy-benzyloxy)benzonitrile

Mp 99.0 - 102.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.69 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.33 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 7.02 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6.87 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 3.1 Hz); 5.17 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.68 (s, 3H).

Preparation LL7

5-Chloro-2-(3-chloro-benzyloxy)benzonitrile

Mp 101.0 - 104.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.73 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz); 7.53 (d, 1H, J = 1.5Hz); 7.47 - 7.36 (mult, 2H); 7.33 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 7.25 - 6.95 (mult, 1H); 5.30 (s, 2H).

Preparation LL8

5-Chloro-2-(4-chloro-benzyloxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.71 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.46 (s, 4H); 7.33 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.27 (s, 2H).

Preparation LL9

5-Chloro-2-(2-chloro-benzyloxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, 1H, J = 2.6 Hz); 7.73 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.6 Hz); 7.64 - 7.59 (mult, 1H); 7.54 - 7.49 (mult, 1H); 7.45 - 7.37 (mult, 3H); 5.32 (s, 2H).

Preparation LL10

5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.70 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.28 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 4.13 - 4.00 (mult, 2H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 6.6 Hz); 3.55 - 3.50 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.70 - 1.61 (mult, 1H).

Preparation LL11

5-Chloro-2-(4-methyl-benzyloxy)benzonitrile

Mp 106.0 - 108.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.69 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.35 - 7.30 (mult, 3H); 7.19 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 5.21 (s, 2H); 2.28 (s, 3H).

Preparation LL12

5-Chloro-2-(2-methyl-benzyloxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.70 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.39 (d, 2H, J = 9.1 Hz); 7.25 - 7.15 (mult, 3H); 5.23 (s, 2H); 2.30 (s, 3H).

Preparation LL13

5-Chloro-2-(3-methyl-benzyloxy)benzonitrile

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.71 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, J = 2.5 Hz); 7.40 - 7.12 (mult, 5H); 5.24 (s, 2H); 2.31 (s, 3H).

Preparation LL14

5-Chloro-2-(2-methoxy-benzyloxy)benzonitrile

Mp 114.0 - 115.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.69 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.40 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 7.39 - 7.31 (mult, 2H); 7.05 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 6.97 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 5.20 (s, 2H); 3.80 (s, 3H).

Preparation LL15

5-Chloro-2-(furan-3-ylmethoxy)benzonitrile

Mp 72.0 - 74.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.81 (s, 1H); 7.73 - 7.67 (mult, 2H); 7.38 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 6.56 (s, 1H); 5.13 (s, 2H).

Preparation LL16

5-Chloro-2-(4-methoxy-benzyloxy)benzonitrile

Mp 84.0 - 85.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.69 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.41 - 7.30 (mult, 3H); 6.98 - 6.92 (mult, 2H); 5.18 (s, 2H); 3.73 (s, 3H).

Preparation LL17

5-Chloro-2-cyclopentylmethoxybenzonitrile.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.67 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); (d, 1H, J = 9.1 Hz); 3.99 (d, 2H, J = 6.8 Hz); 2.30 (sept, 1H, J = 7.4 Hz); 1.80 - 1.68 (mult, 2H); 1.65 - 1.48 (mult, 4H); 1.38 - 1.26 (mult, 2H).

Preparation LL18

3-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)benzaldehyde

$C_{13}H_{17}NO_3$. MW 235.29. MS 236.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H); 7.51 - 7.43 (mult, 2H); 7.42 (bs, 1H); 7.29 - 7.22 (mult, 1H); 4.14 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 3.55 (t, 4H, J = 3.7 Hz); 2.72 - 2.63 (mult, 2H); 2.50 - 2.43 (mult, 4H).

Preparation LL19

5-Chloro-2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)benzyloxy]benzonitrile

$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$. MW 372.86. MS 373.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.68 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.29 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 7.25 (d, 1H, J = 7.7 Hz); 7.00 (bs, 1H); 6.96 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 6.87 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 5.21 (s, 2H); 4.04 (t, 2H, J = 5.8 Hz); 3.57 - 3.49 (mult, 4H); 2.67 - 2.58 (mult, 2H); 2.42 - 2.38 (mult, 4H).

5112

Preparation LL20

5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.70 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.28 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 4.13 - 4.00 (mult, 2H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 6.6 Hz); 3.55 - 3.50 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.70 - 1.61 (mult, 1H).

Preparation LL21

5-Chloro-2-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.70 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.28 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 4.13 - 4.00 (mult, 2H); 3.80 - 3.70 (mult, 2H); 3.65 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 6.6 Hz); 3.55 - 3.50 (mult, 1H); 2.70 - 2.60 (mult, 1H); 2.05 - 1.95 (mult, 1H); 1.70 - 1.61 (mult, 1H).

Preparation LL22

5-Chloro-2-(furan-2-ylmethoxy)benzonitrile

Mp 85.0 - 88.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.78 - 7.69 (mult, 2H); 7.44 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 6.64 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.46 (bs, 1H); 5.25 (s, 2H).

Preparation LL23

5-Chloro-2-(2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]pyran-5-ylmethoxy)benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.67 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.31 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 5.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 4.64 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz); 4.37 - 4.32 (mult, 2H); 4.30 (dd, 1H, J = 10.4 Hz, J = 4.2 Hz); 4.19 - 4.11 (mult, 1H); 4.08 - 4.02 (mult, 1H); 1.34 (d, 6H, J = 1.5 Hz); 1.26 (d, 6H, J = 10.2 Hz).

Preparation LL24

5-Chloro-2-(2,5-dimethylfuran-3-ylmethoxy)benzonitrile

Mp 103.0 - 105.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.70 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.33 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 6.03 (s, 1H); 5.00 (s, 2H); 2.23 (s, 3H); 2.17 (s, 3H).

Preparation LL25

5-Chloro-2-(5-dimethylaminomethylfuran-2-ylmethoxy) benzonitrile

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (dd, 1H, J = 2.7Hz, J = 1.0 Hz); 7.69 (ddd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz, J = 1.0 Hz); 7.40 (d, 1H, J = 9.1 Hz); 6.54 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 6.23 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 5.18 (s, 2H); 3.36 (s, 2H); 2.06 (d, 6H, J = 1.0 Hz).

Preparation LL26

2-[5-Chloro-2-(thiazol-2-ylmethoxy)benzyl]isoindole-1,3-dione

Mp 205.0 - 205.5

$C_{19}H_{13}ClN_2O_3S$. MW 384.84. MS 385.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 - 7.80 (mult, 4H); 7.78 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 7.74 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 7.29 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.19 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.48 (s, 2H); 4.74 (s, 2H).

Preparation LL27

2-[2-(Benzofuran-2-ylmethoxy)-5-chloro-benzyl]isoindole-1,3-dione

Mp 155.0 - 156.0 °C

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.75 (mult, 4H); 7.59 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 7.37 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 7.33 - 7.17 (mult, 5H); 6.98 (s, 1H); 5.29 (s, 2H); 4.69 (s, 2H).

Preparation LL28

2-[5-Chloro-2-(isothiazol-5-ylmethoxy)benzyl]isoindole-1,3-dione

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H); 7.89 - 7.79 (mult, 4H); 7.42 (s, 1H); 7.30 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.5 Hz); 7.20 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 7.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.56 (s, 2H); 4.73 (s, 2H).

Preparation LL29

2-[5-Chloro-2-(thiophen-2-ylmethoxy)benzyl]isoindole-1,3-dione

Mp 135.0 - 137.0 °C

$C_{20}H_{14}ClNO_3S$. MW 383.86. MS 383.1 $(M+H)^+$.

^{1}H MNR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.78 (mult, 4H); 7.47 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 1.2 Hz); 7.27 - 7.22 (mult, 1H), 7.19 - 7.12 (mult, 3H); 6.95 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 3.5 Hz); 5.31 (s, 2H); 4.65 (s, 2H).

Preparation LL30

2-[5-Chloro-2-(quinolin-2-ylmethoxy)benzyl]isoindole-1,3-dione

Mp 190.0 - 192.0 °C

$C_{25}H_{17}ClN_2O_3$. MW 428.89. MS 429.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.06 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 7.90 - 7.80 (mult, 3H); 7.79 - 7.67 (mult, 4H); 7.56 (t, 1H, J = 7.3 Hz); 7.17 - 7.08 (mult, 2H); 6.86 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.42 (s, 2H); 5.02 (s, 2H).

Preparation LL31

2-[5-Chloro-2-(4-methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-ylmethoxy)benzyl] isoindole-1,3-dione

Mp 205.0 - 208.0 °C

$C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$. MW 399.86. MS 400.1 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (s, 4H); 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.26 (bs, 1H); 7.19 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.55 (s, 2H); 4.69 (s, 2H); 2.61 (s, 3H).

Preparation LL32

5-Chloro-2-(naphthalen-1-ylmethoxy)benzonitrile

Mp 128.0 - 130.0 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 - 8.05 (mult, 1H); 7.97 - 7.85 (mult, 3H); 7.74 (dd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 2.7 Hz); 7.68 (d, 1H, J = 6.9 Hz); 7.60 - 7.44 (mult, 4H); 5.71 (s, 2H).

Preparation MM1

2-[5-Chloro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)benzyl]isoindole-1,3-dione

To a solution of 2-[5-chloro-2-hydroxy benzyl] isoindole-1,3-dione (300 mg, 1.04 mmol), and 3-picolylchloride hydrochloride (171 mg, 1.04 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (10 mL), cooled to 0 °C, was added a 60% dispersion of sodium hydride in oil (104 mg, 2.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature under anhydrous conditions for 15 h. The reaction was quenched by the addition of H_2O (5 mL) and then poured into a separatory funnel, and aqueous saturated $NaHCO_3$ solution (50 mL) was added. The aqueous layer was extracted 3 x 50 mL with CH_2Cl_2. The organics were combined and washed with saturated aqueous NaCl solution (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated on a rotary evaporator triturated with ether, filtered and dried to yield the title compound.

Mp 173.0 - 175.0 °C

$C_{21}H_{15}ClN_2O_3$. MW 378.82. MS 379.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H); 8.49 (d, 1H, J = 5.0 Hz); 7.84 - 7.78 (mult, 5H); 7.34 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 4.8 Hz); 7.27 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.1 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.15 (s, 2H); 4.70 (s, 2H).

The following compound, preparation MM2, was prepared from the appropriate starting material using analogous procedures to Preparation MM1.

Preparation MM2

2-[2-(Benzothiazol-2-ylmethoxy)-5-chlorobenzyl]isoindole-1,3-dione

Mp 209.0 - 211.0 °C

$C_{23}H_{15}ClN_2O_3S$. MW 434.90. MS 435.1 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 7.93 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 7.88 - 7.76 (mult, 4H); 7.49 (td, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.2 Hz); 7.41 (td, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.2 Hz); 7.29 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz); 7.20 (d, 1H, J = 2.7 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.63 (s, 2H); 4.80 (s, 2H).

Preparation NN1

4-Methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)methanol

To a mixture of 4-methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid methyl ester (923 mg, 5.84 mmol) in anhydrous ethanol (32 mL) was added $NaBH_4$ (992 mg, 26.2 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 15 h, under anhydrous conditions. The reaction was then cooled to 0 °C and saturated aqueous NH_4Cl (25 mL) was added. The mixture was poured into water (25 mL), extracted with CH_2Cl_2 (4 x 40 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated on the rotary evaporator to an oil.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.00 (bs, 1H); 4.78 (s, 2H); 2.51 (s, 3H).

Preparation OO1

4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid methyl ester

4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid (1.0 g, 6.94 mmol), concentrated H_2SO_4 (866 µL), and methanol (12 mL) were combined and heated to reflux for 15 h. The solvent was reduced by a rotary evaporator and the residue was poured into 15 g of ice. The reaction was neutralized with saturated aqueous $NaHCO_3$. The solution was then extracted with CH_2Cl_2 (4 x 35 mL). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated on the rotary evaporator. The product was preadsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography to afford the title compound as a yellow oil.

$C_5H_6N_2O_2S$. MW 158.18. MS 159.0 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (s, 3H); 2.85 (s, 3H).

Preparation PP1

3-Deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(phenylmethyl)amino]-5-O-(triphenylmethyl)-α-D-ribofuranose (3 step procedure)

Step 1:

To a clean and nitrogen purged glass lined reactor, was charged CH_2Cl_2 (13 gal). To the reactor was added 1,2-O-(1-methylethylidene)-α-D-xylofuranose (7.0 kg, 36.8 mol) followed by pyridine (4.5 L). The reaction was cooled to 10-15 ° C and then charged with trityl chloride (10.8 Kg, 38.6 moles; some exotherm noted with this addition). The reaction mixture was then stirred at 20-25°C for 5 h and judged complete by TLC. The crude reaction mixture was washed with a 5% aqueous acetic acid solution (2 x 11.5 gal) and with water (22 gal). The organic layer containing 1,2-O-(1-methylethylidene)-5-O-(triphenylmethyl)-α-D-xylofuranose was carried on to Step 2 without drying or isolation.

Step 2:

To the crude containing 1,2-O-(1-methylethylidene)-5-O-(triphenylmethyl)-α-D-xylofuranose in CH_2Cl_2 was added KBr (877 g, 7.36 mol) at 25-30°C followed by water (17 gal) and $NaHCO_3$(15.4 kg). The reactor was cooled to 0-5°C and 2,2,6,6,-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical (TEMPO) radical (280 g) was added. With 0-5°C cooling on the jackets of the reactor was charged with high agitation: 14 gallons of Clorox bleach over 4 h *(charge is very exothermic,the bleach is added at such a rate to keep the internal temperature between 0-5° C)*. The reaction mixture was sampled for completion by ^1H NMR ($CDCl_3$). When the reaction was judged complete, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (38 gal) and water (24 gal). The phases were separated and the CH_2Cl_2 layer was then washed with water (2 X 30 gal) and brine (16 gal). The organic layer was atmospherically concentrated to 10-15 gal and used directly in Step 3.

Step 3:

To the product of Step 2 in CH_2Cl_2 was charged acetic acid (1.7 L). To the reactor was added benzylamine (6 L, 56.31 mol) over 30 minutes with a cooling solution of 15 °C on the jacket of the reactor (very exothermic during initial charge, pot kept <

30°C). To the reactor was added $NaBH(OAc)_3$ (11.6 kg, 51.5 mol) over 15 minutes. The reaction was allowed to stir for 12 h and sampled for reaction completion by HPLC. The reaction was diluted with CH_2Cl_2 (26 gal) and 2N NaOH (26 gal) at a temperature of 4-14 °C over 30 minutes. The phases were separated and the organic layer extracted with water (10 gal) and brine (10 gal). The organic layer was then concd atmospherically to 15 gal, followed by the addition of methanol (20 gallons) and reconcentrated atmospherically to 17 gal with the final vapor temperature at 65° C. The mixture was cooled to 10-20°C and granulated overnight. Filtration of the crystalline solids provided 18.4 kg of 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(phenylmethyl)amino]-5-O-(triphenylmethyl)-α-D-ribofuranose which was calculated to have 16% by weight methanol content (80% yield corrected for residual solvent over three steps). The material was suitable for transformation in the next step without further drying.

$[\alpha]_D$: +70.75 (*c* 1, CH_2Cl_2)

m.p.=116.2-116.3

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1.31 (s, 3), 1.47 (s, 3), 2.06 (br s, 1), 2.93 (br s, 1), 3.02 (d, 1, J=5.3, 10.4), 3.27 (d, 1, J=9), 3.61 (br d, 1, J=13.7), 3.76 (m, 1), 3.80 (br d, 1, J=13.5), 4.65 (t, 1, J=4.2), 5.82 (d, 1, J=3.9), 7.16-7.42 (m, 20).

^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO): 26.94, 51.13, 60.60, 63.70, 77.04, 79.12, 86.24, 104.75, 111.32, 127.07, 127.43, 128.07, 128.29, 128.49, 128.78, 140.81, 144.17.

Anal. Calcd for $C_{34}H_{35}NO_4$: C, 78.28; H, 6.76; N, 2.69. Found: C, 77.89; H, 6.55; N, 2.56.

Preparation QQ1

3-Deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-α-D-ribofuranose (3 step procedure)

Step 1:

To a solution of 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(phenylmethyl)amino]-5-O-(triphenylmethyl)- α-D-ribofuranose (200 g, 0.383 mol) in toluene (1000 mL) was added acetic acid (30 mL) followed by 10% Pd/C (48 g). The reaction was hydrogenated on a Parr shaker for 20 h. The reaction still showed 5% starting material by HPLC, so an additional catalyst charge was added (9.6 g) and hydrogenation continued for an additional 20 h. The solution was filtered through celite and the catalyst rinsed with toluene (200 mL). The solution of crude 3-amino-

5118

3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-5-O-(triphenylmethyl)- α-D-ribofuranose was used directly in the next reaction.

Step 2:

To the above solution was added water (2 L) and $NaHCO_3$ (128.8 g). While stirring well, *p*-nitrobenzoyl chloride (71.1 g, 0.383 mol) was added portionwise over 5 min to control foaming. After an additional 5 min, the reaction was complete by HPLC. The phases were separated and the organic layer dried ($MgSO_4$) and filtered to provide crude 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-5-O-(triphenylmethyl)- α-D-ribofuranose which was used directly in the next step.

Step 3:

To the crude 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-5-O-(triphenylmethyl)- α-D-ribofuranose solution from above was added methanol (890 mL) and conc. HCl (0.6 mL). The reaction was monitored by HPLC, and after 3.5 h there was a couple percent starting material as well as several percent of byproducts, and the reaction was quenched by the addition of $NaHCO_3$ (18.5 g). The solution was concentrated with the aid of vacuum to remove all methanol; toward the end the solution was heated under atmospheric pressure to a pot temperature of 60 °C. Water (93.5 mL) was added and the solution cooled to rt and allowed to granulate overnight. The solids were filtered off and rinsed with toluene (200 mL) then dried under vacuum at 40-45 °C to provide 117.5 g of 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α-D-ribofuranose which contained 8.7% ash ($NaHCO_3$ residue). This leads to a corrected yield of 107 g (83%). This material is sufficiently pure for use in further synthetic steps. Analytically pure material can be obtained by a further toluene/water repulp.

$[\alpha]_D$: +53.25 (*c* 1, CH_2Cl_2)

m.p.=187.2-187.6

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.38 (s, 3), 1.58 (s, 3), 3.18 (dd, 1, J=6.6, 7,7), 3.72-3.80 (m, 1), 3.87-3.94 (m, 2), 4.43 (ddd, 5.1, 9.0, 9.0), 4.72 (dd, 1, J=4.0, 4.9), 5.93 (d, 1, J=3.8), 6.77 (d, 1, J=8.1), 7.96 (d, 2, J=8.8), 8.30 (d, 2, J=8.9).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 26.38, 26.51, 52.32, 60.77, 78.96, 80.41, 104.24, 112.89, 124.05, 128.40, 138.59, 149.97, 166.08.

M.S. (AP-) = 337.2

5119

Anal. Calcd for $C_{15}H_{18}N_2O_7$: C, 53.25; H, 5.36; N, 8.28. Found: C, 53.38; H, 5.62; N, 8.33.

Preparation RR1

1-[3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-α -D-ribofuranuronoyl]-piperidine (2 step procedure)

To a mixture of CH_2Cl_2 (2700 mL) and water (1800 mL) is added 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-α-D-ribofuranose (300 g, 0.887 mol), KBr (21.1 g, 0.177 mol), $NaHCO_3$ (408 g, 4.86 mol), and Et_4NCl (12.3 g, 0.044 mol). The solution was cooled to 0-5 °C and TEMPO (6.9 g, 0.044 mol) was added. A solution of commercial Clorox bleach (4400 mL, 5.25% NaOCl) was added via addition funnel over 80 min at such a rate that the internal temperature is maintained below 5 °C. After an additional 1 h, the reaction was diluted with water (7500 mL) and warmed to rt. The organic phase was removed and discarded. The pH of the aq. layer was adjusted to pH=2.4 by the addition of conc. HCl (560 mL); EtOAc (4000 mL) was added, and after mixing the phases separated. The aq. layer was extracted again with EtOAc (2000 mL) and the combined EtOAc extracts were dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to a thin oil (still contains residual EtOAc). This oil was used directly in the next step.

Step 2:

To the crude 3-deoxy-1,2-O-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-α-D-ribofuranuronic acid was added CH_2Cl_2 (3100 mL) and the solution cooled to 0-5 °C. To this solution was added NEt_3 (310 mL) dropwise, followed by DMF (3.4 mL). To the mixture was slowly added oxalyl chloride (85 mL), causing significant gas evolution. The addition rate was controlled such that the reaction temperature does not rise above 5 °C (addition time=1 h). After an additional 15 min, piperidine (114 mL) was added dropwise to the reaction mixture, at such a rate to maintain internal temperature below 5 °C (addition time=45 min). After an additional 1 h, the reaction was diluted with water (3 L). The phases were separated and the organic layer extracted with aq. $NaHCO_3$ (1.5 L water, 100 g $NaHCO_3$). The layers were separated and the organic layer dried ($MgSO_4$), filtered, and transferred to a flask equipped for distillation. The majority of the solvent was removed by distillation (3200 mL), followed by the addition of heptane (500 mL) and further heating until the distillate temp. reached 58 °C. Additional heptane was added (1 L) and the

heating continued until the distillate reached 65 °C. An additional 300 mL of distillate was removed with the aid of mild vacuum, followed by cooling and addition of CH_2Cl_2 (45 mL). This solution was allowed to stir overnight. The solids obtained were still rather sticky, so additional CH_2Cl_2 (120 mL) was added and the material stirred at rt for 3 h. The solids were filtered, and rinsed with heptane (80 mL) to provide 242 g (65% over 2 steps) 1-[3-deoxy-1,2-*O*-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α-D-ribofuranuronoyl]-piperidine. Estimated repulp solution: 12-14% CH_2Cl_2 in heptane.

$[\alpha]_D$: +72.1 (*c* 1, CH_2Cl_2)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.36 (s, 3), 1.57 (s, 3), 1.51-1.68 (m, 6), 3.30-3.45 (m, 2), 3.60-3.74 (m, 2), 4.67 (d, 1, J=8.7), 4.84 (dd, 1, J=3.7, 5.0), 4.90 (ddd, 1, J=5.0, 7.9, 8.3), 5.95 (d, 1, J=3.3), 6.69 (d, 1, J=7.5), 7.94 (d, 2, J=8.7), 8.26 (d, 2, J=9.1). 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 24.68, 25.64, 26.57, 26.74, 27.16, 43.79, 46.88, 54.76, 78.79, 105.16, 113.23, 124.00, 128.68, 139.66, 149.90, 165.17, 165.67.

Preparation SS1

1-[1,2-di-*O*-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]-piperidine - mix of anomers (2 step procedure):

Step 1:

To a solution of TFA (345 mL) and water (85 mL) was added) 1-[3-deoxy-1,2-*O*-(1-methylethylidene)-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]- α-D-ribofuranuronoyl]-piperidine (150 g, 0.357 mol). The reaction was held at room temperature for 5.5 h, then was slowly added to a quench solution of water (7.5 L) containing NaCl (2250 g), $NaHCO_3$ (450 g), and CH_2Cl_2 (3.75 L). Once the quench was complete, the mixture was stirred an additional 15 min, and the phases separated. The water layer was extracted with CH_2Cl_2 (1.5 L) and the combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered, and this solution used directly in the next step.

Step 2:

To the above solution was added triethylamine (225 mL) followed by acetic anhydride (137 mL, added dropwise to keep temperature below 30 °C). After 45 min, the reaction was confirmed complete by HPLC analysis. To the reaction was slowly added 2N NaOH (1 L) with water cooling to maintain temp at 30 °C. Once complete, the phases were separated and the organic layer extracted with water (800 mL) and concentrated to a dark oil. To the residue was added EtOAc (500

mL) and the solution filtered through SiO_2 (120 g) and washed with EtOAc (200 mL). The eluents were concentrated to provide 132 g (80% over two steps) of 1-[1,2-di-O-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]-piperidine as a yellow foam.

Note: ratio of anomers ~3:2. NMR data are listed for the mixture, and for simplicity the integration numbers are approximated as if the ratio were 1:1.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44-1.74 (m, 12), 2.08 (s, 3), 2.09 (s, 3), 2.12 (s, 3), 2.16 (s, 3), 3.22-3.80 (m, 8), 4.84 (d, 1, J=6.8), 5.05 (s, 1), 5.11 (dd, 1, J=6.2, 7.5), 5.45 (d, 1, J=5.35), 5.52-5.60 (m, 2), 6.18 (s, 1), 6.48 (d, 1, J=7.3), 6.60 (d, 1, J=4.5), 6.96 (d, 1, J=7.5), 7.88-7.94 (m, 4), 8.26-8.36 (m, 4).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 20.61, 20.93, 21.22, 21.43, 24.57, 24.63, 25.64, 25.80, 26.62, 26.68, 27.15, 43.70, 43.96, 46.87, 46.98, 47.07, 52.20, 52.61, 70.51, 75.92, 78.81, 80.06, 81.51, 94.94, 98.56, 105.17, 124.01, 124.10, 124.34, 128.19, 128.54, 128.64, 139.43, 139.56, 150.00, 150.12, 165.26, 165.39, 165.62, 165.66, 168.59, 168.90, 169.52, 169.55.

Hi Res MS (M+H): calc: 464.1669; found: 464.1674.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{25}N_3O_9$: C, 54.42; H, 5.44; N, 9.07. Found: C, 54.21; H, 5.80; N, 9.06.

Preparation TT1

N-[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]-1*H*-purin-6-amine (2 step procedure)

Step 1:

To a solution of 2-[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]-1*H*-isoindole-1,3 (2*H*)-dione (3000.0 g, 7.837 mol) in THF (42 L) and isopropanol (31.5 L) was added 54% aqueous hydrazine (1500 mL). The solution was warmed to 50 °C for 5 h, upon which the reaction was judged complete by HPLC analysis. The solution was cooled to rt, and copious white solids were filtered off and rinsed with THF (2500 mL). The filtrate was concentrated, and to the oily residue was added MTBE (36 L). (Note: the distillate containing excess hydrazine was quenched with bleach). To the MTBE mixture was added 1N NaOH (35 L) the mixture stirred for 10 min., and the layers separated. The organic phase was extracted with brine (18 L), dried (Na_2SO_4), filtered, and conc. to provide an oily residue. The above procedure was repeated, and the crude 5-chloro-2-[(3-methyl-5-

isoxazolyl)methoxy]-benzenemethanamine from both runs was combined (theoretical=15.674 mol)

Step 2:

To the above combined oily residue was added isopropanol (79 L), triethylamine (4 L), and 6-chloropurine (2620 g, 16.95 mol). The solution was heated to 75 °C. After ~30 min, solid precipitates began to form. After a total reaction time of 22 h, the reaction was judged complete by HPLC analysis. The reaction was cooled to rt, and to the thick slurry was added isopropanol (15 L) to thin the solution. The slurry was filtered and the cake rinsed with ispropanol (2 x 20 L). The solids were dried under vacuum to provide 4700 g (81% over two steps) of *N*-[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]-1*H*-purin-6-amine as an off-white solid.

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): 2.25 (s, 3), 4.68 (br s, 2), 5.35 (s, 2), 6.52 (br s, 1), 7.14 (br s, 1), 7.17 (d, 1, J=8.8), 7.28 (dd, 1, J=2.0, 8.6), 8.17 (br s, 2)

^{13}C NMR (125 MHz, d_6-DMSO): 11.6, 38.6, 61.7, 105.4, 114.3, 119.3, 125.6, 127.4, 127.8, 131.2, 140.0, 150.7, 153.04, 154.4, 154.7, 160.4, 167.9.

m.p. 264.2-265.8.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}N_6O_2Cl$: C, 55.07; H, 4.08; N, 22.67; Cl, 9.56. Found: C, 54.98; H, 4.18; N, 22.54; Cl, 9.74.

1-[2-*O*-acetyl-1-[6-[[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]amino]-9*H*-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-β-D-ribofuranuronoyl]-piperidine: To a solution of *N*-[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]-1*H*-purin-6-amine (36.54 g, 0.0985 mol) in DME (175 mL) was added trimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (TMSOTf) (50.00 g, 0.2250 mol). This solution was heated to 65 °C. In a separate flask, 1-[1,2-di-*O*-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]-piperidine (crude from previous step, 51.46 g, 0.1110 mol) was dissolved in DME (80 mL). The 1-[1,2-di-*O*-acetyl-3-deoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-D-ribofuranuronoyl]-piperidine solution was transferred to an addition funnel, and added to the hot *N*-[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]-1*H*-purin-6-amine /TMSOTf solution dropwise over 30 min. After an additional 15 min, heating was discontinued and the reaction solution was added to CH_2Cl_2 (750 mL) and sat. $NaHCO_3$ (750 mL). The layers were separated and the aq. layer ext. once with CH_2Cl_2 (200 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered

and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc (250 mL), filtered, and rinsed with EtOAc (150 mL). The EtOAc layer (400 mL total volume) was stored at 5 °C overnight, which allowed the slow formation of crystalline pdt. The crystals were filtered and rinsed with cold EtOAc (200 mL). The product retained a slight color, and therefore was repulped in EtOAc (400 mL) for 1 h and refiltered, rinsing with EtOAc (100 mL) to provide 46.76 g (54%) of the title compound as a white solid. This material is ~85% pure by HPLC analysis, and was used without further purification. An analytically pure sample was prepared by chromatography (5% IPA/CH_2Cl_2).

$[\alpha]_D$: -51.8 (c 1, CH_2Cl_2)

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): 1.40-1.56 (m, 6), 2.02 (s, 3), 2.25 (s, 3), 3.40-3.55 (m, 4), 4.69 (br s, 1 or 2), 5.20 (d, 1, J=5.6), 5.35 (s, 2), 5.35-5.40 (m, 1), 5.93 (app t, 1, J=5.4), 6.52 (br s, 2), 7.15 (br s, 1), 7.17 (d, 1, J=8.8), 7.29 (dd, 1, J=2.5, 8.7), 8,10 (d, 2, J=8.7), 8.24 (s, 1), 8.37 (d, 2, J=8.7), 8.42 (br s, 1), 8.51 (br s, 1), 9.18 (d, 1, J=7.9).

^{13}C NMR (125 MHz, D_6-DMSO): 10.94, 20.43, 23.83, 25.21, 26.14, 37.94, 42.76, 46.04, 52.42, 61.07, 74.00, 77.81, 86.33, 104.77, 113.77, 119.27, 123.64, 124.97, 126.71, 127.24, 129.05, 130.26, 139.25, 139.49, 148.82, 149.24, 152.92, 153.70, 154.43, 159.71, 165.21, 165.53, 167.22, 169.22.

M.S. (AP+)=774.2

Anal. Calcd for $C_{36}H_{36}N_9O_9Cl$: C, 55.85; H, 4.69; N, 16.28; Cl, 4.58. Found: C, 55.82; H, 4.77; N, 16.28; Cl, 4.63.

Preparation UU1

3-amino-1-[6-[[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]amino]-9*H*-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-β-D-ribofuranuronic acid: To 1-[2-*O*-acetyl-1-[6-[[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]amino]-9*H*-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-3-[(4-nitrobenzoyl)amino]-β-D-ribofuranuronoyl]-piperidine (250.0 g, 0.3229 mol, 88% purity) was added THF (1250 mL, water (650 mL), MeOH (350 mL), and solid KOH (85%, 127.9 g). The solution was heated to 65 °C for 23 h and allowed to cool to rt. To the solution was added water (1250 mL) and MTBE (1250 mL). The phases were separated and the MTBE layer discarded. To the aqueous layer was added conc. HCl to adjust to pH=5.6, forming significant precipitate. After granulating for 2 h, the slurry was filtered. The wet cake was added back to a flask

with water (200 mL) and THF (1800 rnL) and stirred 1 h. The slurry was refiltered, and the wet cake again added to a flask with water (1L). To this slurry was added conc. HCl to pH=1.2, THF (2 L) and EtOAc (1 L) were added, followed by additional THF to aid separation (1L). Due to emulsion, an additional portion of THF was added (500 mL) and the bilayer filtered through celite. The phases were then separated, and the organic phase extracted with water (2 x 200 mL). All aqueous phases were then combined and 6M NaOH (~100 mL) was added to adjust pH to 5.0. The solids were filtered and rinsed with a solution of 10/90 water/THF (1300 mL total). The solids were dried in a vacuum oven to provide 91.02 g (55%) of the title compound as an off-white powder.

Hi. Res. M.S.= 516.1390 (M+H). Calculated = 516.1398.

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): 2.24 (s, 3), 3.82 (br s, 1), 4.34 (br d, 1, J=5.1), 4.66 (br s, 2), 5.34 (s, 2), 6.14 (d, 1, J=2.9), 6.52 (s, 1), 7.11 (br s, 1), 7.15 (d, 1, J=8.8), 7.27 (dd, 1, J=2.3, 8.7), 8.20 (s, 1), 8.34 (br s, 1), 8.88 (br s, 1).

^{13}C NMR (125 MHz, d_6-DMSO): 10.94, 37.88, 55.31, 61.05, 73.82, 81.57, 88.61, 104.76, 113.73, 119.34, 124.95, 126.61, 127.16, 130.39, 139.97, 148.70, 152.49, 153.67, 154.33, 159.71, 167.20, 172.06.

Preparation VV1

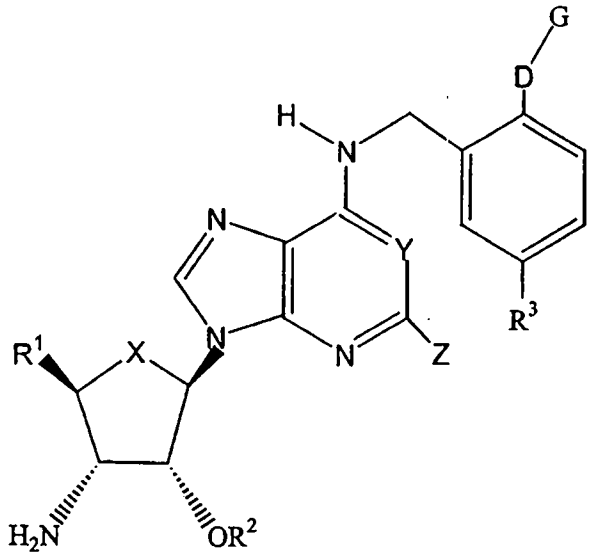
3-amino-1-[6-[[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]amino]-9*H*-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-N-methyl-β-D-ribofuranuronamide: A solution of HCl/methanol was prepared by adding acetyl chloride (8.5 mL, 0.12 mol) slowly to methanol (1L). After 10 minutes, 3-amino-1-[6-[[[5-chloro-2-[(3-methyl-5-isoxazolyl)methoxy]phenyl]methyl]amino]-9*H*-purin-9-yl]-1,3-dideoxy-β-D-ribofuranuronic acid (40.03 g, 0.0776 mol) was added to the HCl/MeOH soln with a methanol rinse (100 mL). The solution was heated at 50 °C for 15 h, upon which conversion of the acid to the methyl ester was confirmed by HPLC. The solution was cooled to 37 °C followed by the addition of methylamine (600 mL of a 2.0M soln in methanol). The reaction was reheated to 50 °C for 5.5 h, and conversion of the ester to methylamide was confirmed by HPLC. The reaction was set up for distillation, and 250 mL of solvent was removed by maintaining the pot temperature between 45-50 °C and using slight vacuum. The solution temperature was then raised to 65 °C at atmospheric pressure, and Darco (6.0 g) and water (10 mL) were added. After 5 min, the solution was filtered through celite while hot, rinsing with

methanol (100 mL). The filtrate was allowed to cool to rt while stirring overnight, producing a crystalline product. The crystalline product was filtered and rinsed with methanol (200 mL) to provide 30.73 g (72%) the title compound as the hydrate. HPLC analysis of this material showed greater than 98% purity.

It should be understood that the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of this novel concept as defined by the following claims.

CLAIMS

1. A compound having the Formula I



Formula I

a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug, wherein

X is oxy, methylene or thio;

Y is CH or N;

Z is H, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyloxy, trifluoromethyl or halo;

R^1 is hydroxymethyl, (C_1-C_3)alkoxymethyl, (C_3-C_5)cycloalkoxymethyl, carboxy, (C_1-C_3)alkoxycarbonyl, (C_3-C_5)cycloalkoxycarbonyl, 1,1-aminoiminomethyl, 1,1-(mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino)iminomethyl, 1,1-(mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino)iminomethyl, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl;

R^2 is H, (C_1-C_3)alkyl or (C_3-C_5)cycloalkyl;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is oxy, thio, NH, (C_1-C_6)alkyloxy, (C_1-C_6)alkylthio or (C_1-C_6)alkylamino;

G is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen; wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, cyano, (C_3-C_6)cycloalkyl, hydroxy or (C_1-C_3)alkoxy or

G is cyano, (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, (C_3-C_5)cycloalkoxycarbonyl, C(O)NR^4R^5, C(S)NR^4R^5, C(NH)NR^4R^5, C(N(C_1-C_3)alkyl)NR^4R^5 or C(N(C_3-C_{10})cycloalkyl)NR^4R^5;

R^4 is a bond, H, (C_1-C_{10})alkyl, hydroxy, (C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring or a bicyclic ring with optional (C_1-C_3)bridge optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, said bicyclic ring or bridged bicyclic ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen wherein said (C_1-C_{10})alkyl,(C_1-C_{10})alkoxy, (C_3-C_{10})cycloalkoxy or R^4 ring(s) is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl, trifluoromethyl, nitro, cyano, (C_3-C_5)cycloalkyl, hydroxy or (C_1-C_3)alkoxy;

R^5 is a bond, H, (C_1-C_{10})alkyl or (C_1-C_{10})cycloalkyl; or

R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form a fully saturated or partially unsaturated four to nine membered ring, said ring optionally bridged, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamin, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylcarbonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylcarbonylamino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, N-(C_1-C_4)alkoxycarbonyl-N-(C_1-C_4)alkylamino, (C_1-C_4)sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or

a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, and optionally mono- or di-substituted with halo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy.

2. A compound as recited in claim 1 wherein

X is oxy;

Y is N;

Z is H;

R^1 is (C_1-C_6)alkylcarbamoyl;

R^2 is H;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is oxy, thio, (C_1-C_6)alkyloxy or (C_1-C_6)alkylthio;

G is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinazinyl, tetrazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, naphthalenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, benzothiazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound as recited in claim 2 wherein

R^1 is methylcarbamoyl;

R^3 is halo;

D is (C_1-C_6)alkoxy;

G is phenyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl, trifluoromethoxy or (C_1-C_3)alkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound as recited in claim 3 wherein

D is (C_1-C_2)alkoxy;

G is phenyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C_1-C_3)alkyl or (C_1-C_3)alkoxy, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound as recited in claim 3 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is phenyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound as recited in claim 3 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 3-furanyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound as recited in claim 3 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 2-furanyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound as recited in claim 3 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 2-thiazolyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound as recited in claim 3 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy; and

G is 5-(3-methylisoxazolyl),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound as recited in claim 1 wherein

X is oxy;

Y is N;

Z is H;

R^1 is $(C_1$-$C_6)$alkylcarbamoyl;

R^2 is H;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is $(C_1$-$C_6)$alkyloxy or $(C_1$-$C_6)$alkylthio;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form a fully saturated four to nine membered ring, optionally having one to three additional heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen,

said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_8)$alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_4)$alkyl-N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylamino, mono-N- or di-N,N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylamino or N-$(C_1$-$C_4)$alkyl-N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylamino, formylamino, $(C_1$-$C_4)$alkylformylamino, $(C_3$-$C_5)$cycloalkylformylamino, sulfamoyl, $(C_1$-$C_4)$alkylsulfonylamino, $(C_3$-$C_5)$cycloalkylsulfonylamino or

a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1$-$C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through $(C_1$-$C_3)$alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound as recited in claim 10 wherein

R^1 is methylcarbamoyl;

R^3 is halo;

D is $(C_1$-$C_2)$alkoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl or pyrrolidinyl

said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylformylamino, (C_3-C_5)cycloalkylformylamino, sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or

a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound as recited in claim 11 wherein

G is C(O)NR^{4}R^5;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl said ring optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy, oxo,(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A compound as recited in claim 12 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is C(O)NR^{4}R^5;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperazinyl substituted in the four position with methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A compound as recited in claim 12 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

542

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperazinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound as recited in claim 12 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl substituted in the four position with N,N-dimethylamino, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A compound as recited in claim 12 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl substituted in the four position with piperidin-1-yl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound as recited in claim 12 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl substituted in the four position with methylamino, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A compound as recited in claim 1 wherein

X is oxy;

Y is N;

Z is H;

R^1 is $(C_1\text{-}C_6)$alkylcarbamoyl;

R^2 is H;

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

D is $(C_1\text{-}C_6)$alkyloxy or $(C_1\text{-}C_6)$alkylthio;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$

R^4 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

R^5 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl or $(C_1\text{-}C_{10})$cycloalkyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A compound as recited in claim 18 wherein

R^1 is methylcarbamoyl;

R^3 is halo;

D is $(C_1\text{-}C_2)$alkoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$;

R^4 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and

R^5 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl or $(C_1\text{-}C_{10})$cycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A compound as recited in claim 19 wherein

G is $C(O)NR^4R^5$;

R^4 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, hydroxy, $(C_1\text{-}C_{10})$alkoxy or $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkoxy; and

R^5 is H, $(C_1\text{-}C_{10})$alkyl or $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A compound as recited in claim 20 wherein

R^3 is chloro;

D is methyleneoxy;

G is $C(O)NR^4R^5$;

R^4 is H; and

R^5 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A compound as recited in claim 1 wherein

D is oxy, thio, $(C_1$-$C_6)$alkyloxy or $(C_1$-$C_6)$alkylthio;

G is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridinazinyl, tetrazolyl, isothiazolyl, thiophenyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, naphthalenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, benzothiazolyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_1$-$C_3)$alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A compound as recited in claim 22 wherein

D is $(C_1$-$C_6)$alkoxy;

G is phenyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, furanyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl wherein said G is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_1$-$C_3)$alkoxy,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A compound as recited in claim 1 wherein

D is $(C_1$-$C_6)$alkyloxy or $(C_1$-$C_6)$alkylthio;

G is $C(O)NR^4R^5$ or $C(S)NR^4R^5$

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form a fully saturated four to nine membered ring, optionally having one to three additional heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, N-$(C_1$-$C_4)$alkyl-N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-$(C_1$-$C_4)$alkylamino, mono-N- or di-N,N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylamino or N-$(C_1$-$C_4)$alkyl-N-$(C_3$-$C_5)$cycloalkylamino, formylamino, $(C_1$-$C_4)$alkylformylamino, $(C_3$-$C_5)$cycloalkylformylamino, sulfamoyl, $(C_1$-$C_4)$alkylsulfonylamino, $(C_3$-$C_5)$cycloalkylsulfonylamino or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1$-$C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three

to six membered rings, taken independently, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. A compound as recited in claim 24 wherein

D is (C_1-C_2)alkoxy;

G is C(O)NR^4R^5 or C(S)NR^4R^5;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl or pyrrolidinyl said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, mono-N- or di-N,N-(C_3-C_5)cycloalkylamino or N-(C_1-C_4)alkyl-N-(C_3-C_5)cycloalkylamino, formylamino, (C_1-C_4)alkylformylamino, (C_3-C_5)cycloalkylformylamino, sulfamoyl, (C_1-C_4)alkylsulfonylamino, (C_3-C_5)cycloalkylsulfonylamino or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A compound as recited in claim 25 wherein

G is C(O)NR^4R^5;

wherein R^4 and R^5 taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl said ring optionally mono- or di-substituted independently with oxo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_8)alkyl, amino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminocarbonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated four to eight membered ring, optionally linked through (C_1-C_3)alkyl, optionally having one to two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. A compound as recited in claim 1 wherein

D is (C_1-C_6)alkyloxy or (C_1-C_6)alkylthio;

G is C(O)NR^4R^5 or C(S)NR^4R^5;

R^4 is H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, hydroxy, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy, $(C_3$-$C_{10})$cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1$-$C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally linked through $(C_1$-$C_3)$alkyl, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

R^5 is H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl or $(C_1$-$C_{10})$cycloalkyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. A compound as recited in claim 27 wherein

D is $(C_1$-$C_2)$alkoxy;

R^4 is H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, hydroxy, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy, $(C_3$-$C_{10})$cycloalkoxy or a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered ring, optionally linked through $(C_1$-$C_3)$alkyl, optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and

R^5 is H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl or $(C_1$-$C_{10})$cycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

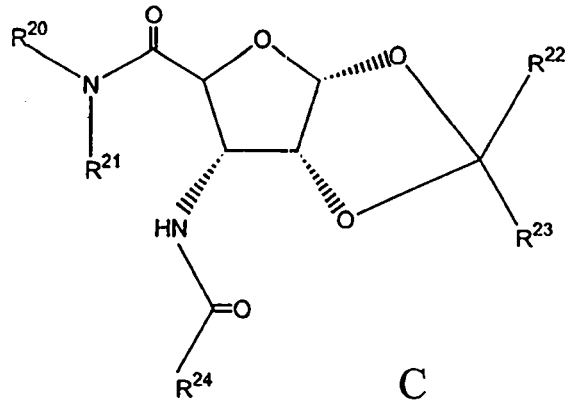
29. A compound as recited in claim 28 wherein

G is $C(O)NR^4R^5$;

R^4 is H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl, $(C_3$-$C_6)$cycloalkyl, hydroxy, $(C_1$-$C_{10})$alkoxy or $(C_3$-$C_{10})$cycloalkoxy; and

R^5 is H, $(C_1$-$C_{10})$alkyl or $(C_3$-$C_{10})$cycloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30. A compound having the Formula C

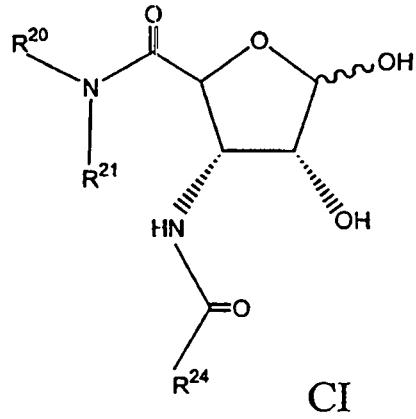


C

wherein R^{20} and R^{21} are each independently (C_1-C_4)alkyl, H, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl or are joined together to form a piperidinyl, pyrrolidinyl or morpholinyl ring; R^{22} and R^{23} are each independently (C_1-C_4)alkyl or are joined together to form a 5-6 membered carbocyclic ring; and

R^{24} is (C_1-C_4)alkyl, phenyl or phenyl(C_1-C_4)alkyl, said phenyl or phenyl(C_1-C_4)alkyl optionally mono-, di, or tri-substituted independently on the phenyl moiety with nitro, halo or trifluoromethyl.

31. A compound having the Formula CI

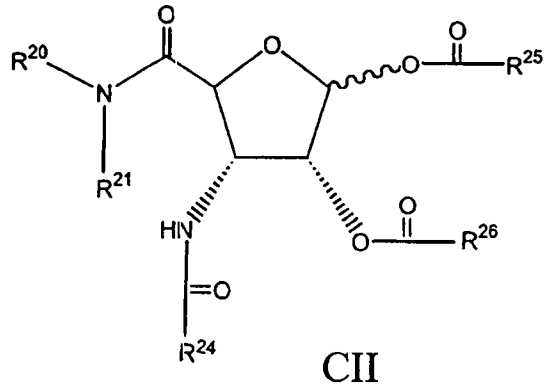


CI

wherein R^{20} and R^{21} are each independently (C_1-C_4)alkyl, H, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl or are joined together to form a piperidinyl, pyrrolidinyl or morpholinyl ring; and

R^{24} is (C_1-C_4)alkyl, phenyl or phenyl (C_1-C_4)alkyl, said phenyl or phenyl(C_1-C_4)alkyl optionally mono-, di, or tri-substituted independently on the phenyl moiety with nitro, halo or trifluoromethyl.

32. A compound having the Formula CII



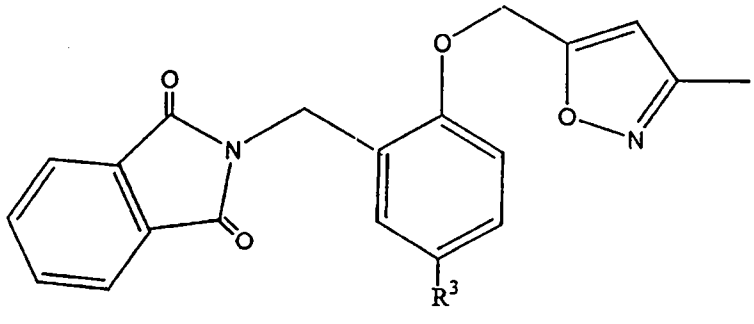
CII

wherein R^{20} and R^{21} are each independently (C_1-C_4)alkyl, H, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl or are joined together to form a piperidinyl, pyrrolidinyl or morpholinyl ring;

R^{24} is (C_1-C_4)alkyl, phenyl or phenyl (C_1-C_4)alkyl, said phenyl or phenyl(C_1-C_4)alkyl optionally mono-, di, or tri-substituted independently on the phenyl moiety with nitro, halo or trifluoromethyl; and

R^{25} and R^{26} are each independently (C_1-C_4)alkyl or phenyl.

33. A compound having the Formula CIII



CIII

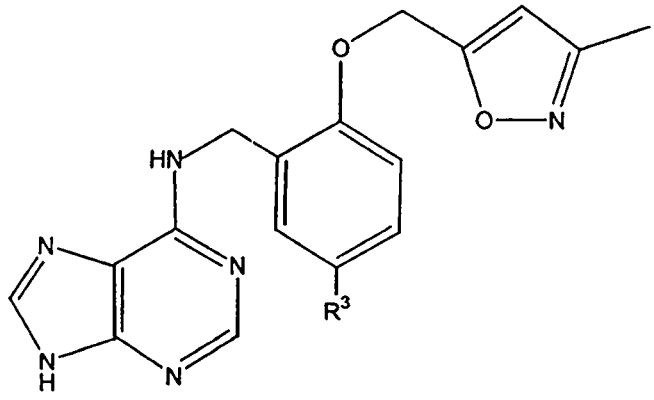
wherein R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

34. A compound as recited in claim 33 wherein R^3 is trifluoromethyl.

35. A compound as recited in claim 33 wherein R^3 is fluoro.

36. A compound as recited in claim 33 wherein R^3 is chloro.

37. A compound having Formula CIV



CIV

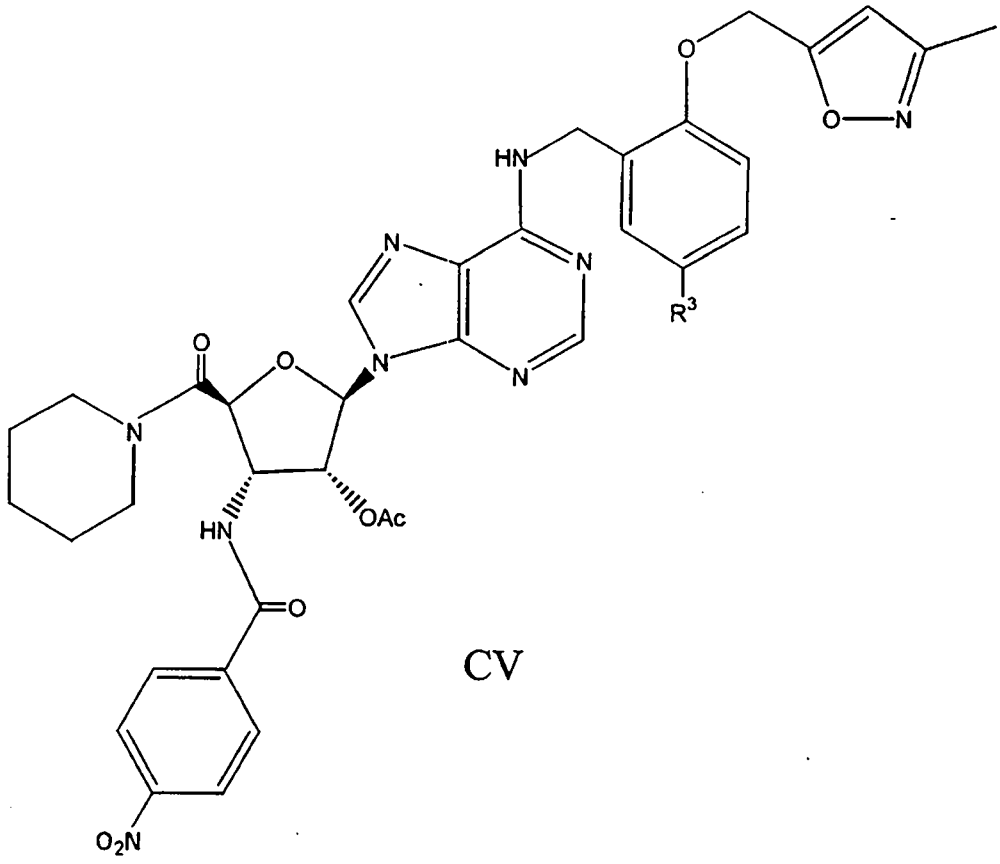
wherein R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

38. A compound as recited in claim 37 wherein R^3 is trifluoromethyl.

39. A compound as recited in claim 37 wherein R^3 is fluoro.

40. A compound as recited in claim 37 wherein R^3 is chloro.

41. A compound having the Formula CV



CV

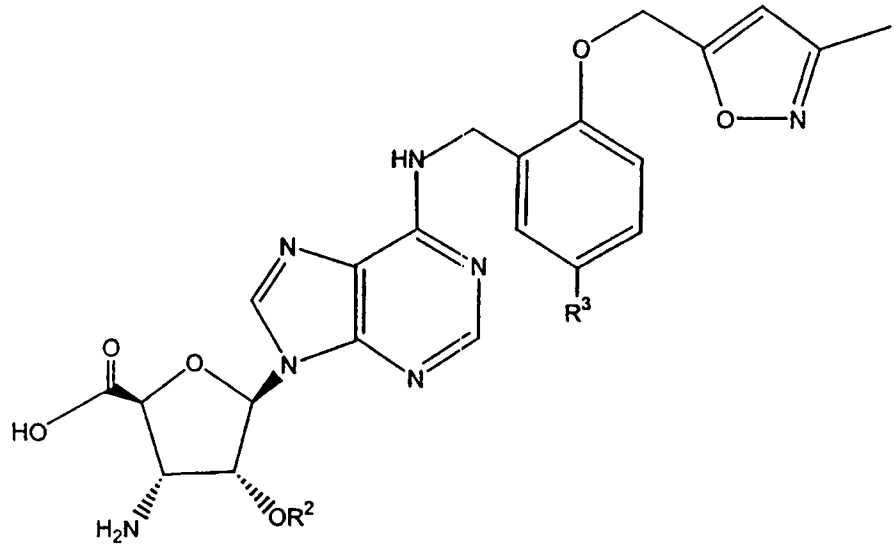
wherein R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, ethenyl or ethynyl.

42. A compound as recited in claim 41 wherein R^3 is trifluoromethyl.

43. A compound as recited in claim 41 wherein R^3 is fluoro.

44. A compound as recited in claim 41 wherein R^3 is chloro.

45. A compound having the Formula CVI



CVI

wherein R^2 is H, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl or $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkyl; and

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

46. A compound as recited in claim 45 wherein

R^2 is H; and

R^3 is chloro.

47. A compound as recited in claim 45 wherein

R^2 is H; and

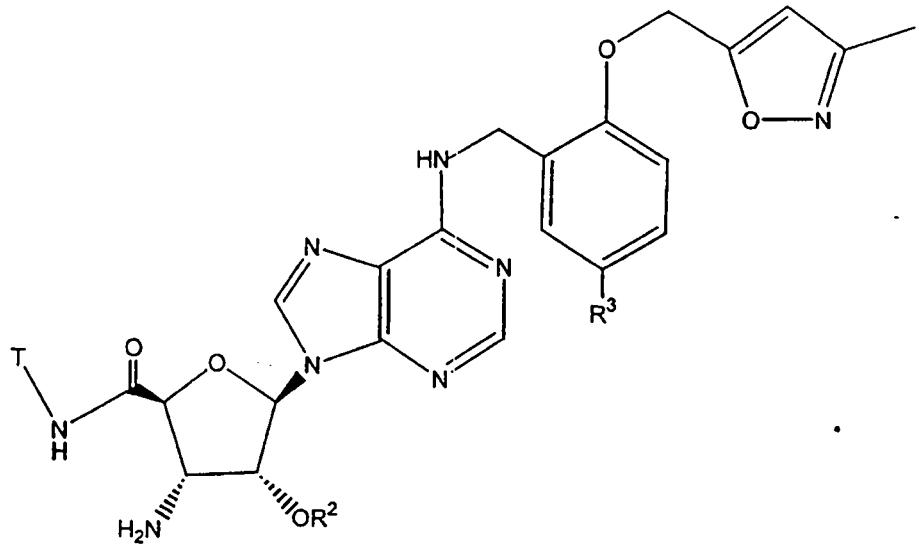
R^3 is fluoro.

48. A compound as recited in claim 45 wherein

R^2 is cyclopropyl; and

R^3 is fluoro.

49. A method of making a compound of Formula CVII



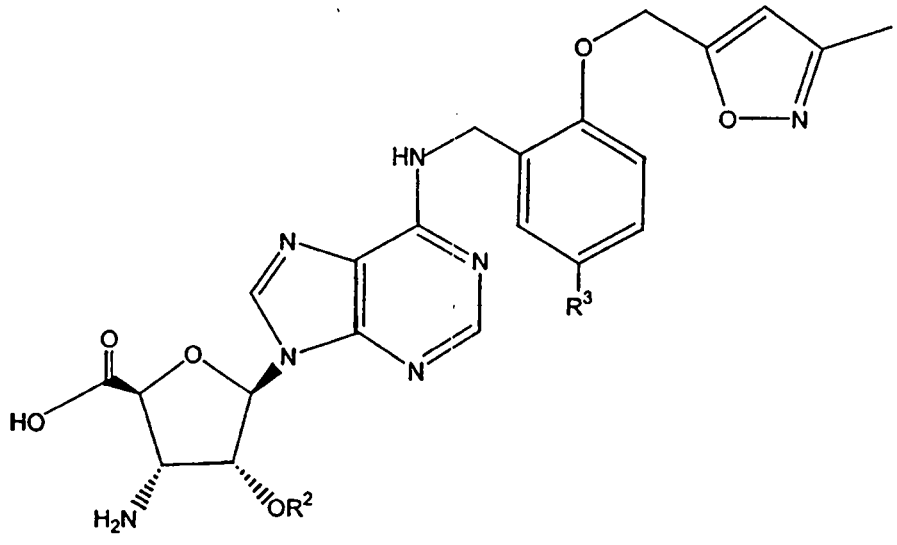
CVII

wherein T is $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^2 is H, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl or $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkyl; and

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl;

comprising acylating a $(C_1\text{-}C_4$alkyl)amine with a Formula CVI compound.



CVI

wherein

R^2 is H, $(C_1$-$C_3)$alkyl or $(C_3$-$C_5)$cycloalkyl; and

R^3 is halo, trifluoromethyl, cyano, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkyloxy, ethenyl or ethynyl.

50. A method as recited in Claim 49 wherein

R^2 is H or cyclopropyl;

R^3 is fluoro, chloro or trifluoromethyl;

and the Formula CVI acid is esterified to a $(C_1$-$C_6)$alkyl ester prior to acylation with the $(C_1$-$C_4)$alkylamine.

51. A method as recited in claim 50 wherein the Formula CVI acid is esterified with an alcohol in the presence of acid at a temperature of ambient to reflux for a period of about 1 hours to about 12 hours.

52. A method as recited in claim 51 wherein the ester is reacted with the amine at a temperature of about ambient to reflux for about one to about 12 hours in an alcohol solvent.

53. A method as recited in claim 52 wherein the esterification occurs at a temperature of about 50°c and the acylation occurs at a temperature of about 50°c.

54. A method as recited in claim 53 wherein

the alcohol is methanol;

the acid is HCl;

the amine is methylamine;

R^2 is H; and

R^3 is chloro.

55. A method as recited in claim 53 wherein

the alcohol is methanol;

the acid is HCl;

the amine is methylamine;

R^2 is cyclopropyl; and

R^3 is fluoro.

56. A method as recited in claim 53 wherein

the alcohol is methanol;

the acid is HCl;

the amine is methylamine;

R^2 is H; and

R^3 is trifluoromethyl.

57. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug.

58. A method as recited in claim 57 wherein the tissue is cardiac, brain, liver, kidney, lung, gut, skeletal muscle, spleen, pancreas, nerve, spinal cord, retina tissue, the vasculature, or intestinal tissue.

59. A method as recited in claim 57 wherein the amount of the Formula I compound is about 0.01 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day.

60. A method as recited in claim 59 wherein the mammal is a female or male human.

61. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is heart tissue.

62. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is brain tissue.

63. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is liver tissue.

64. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is kidney tissue.

65. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is lung tissue.

66. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is gut tissue.

67. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is skeletal muscle tissue.

68. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is spleen tissue.

69. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is pancreas tissue.

70. A method as recited in claim 60 wherein said tissue is retina tissue.

71. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered prophylactically.

72. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered prior to surgery.

73. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered prior to cardiac surgery.

74. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered prior to, during and after surgery.

75. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered prior to, during and after cardiac surgery.

76. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered within twenty-four hours after surgery.

77. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered within twenty four hours after cardiac surgery.

78. A method as recited in claim 60 wherein the tissue damage resulting from ischemia or hypoxia is ischemic or hypoxic damage and is incurred during organ transplantation.

79. A method as recited in claim 60 wherein the compound is administered to prevent perioperative myocardial ischemic injury.

80. A pharmaceutical composition which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

81. A pharmaceutical composition for the reduction of tissue damage resulting from ischemia or hypoxia which comprises a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

82. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

83. A pharmaceutical composition as recited in claim 82 wherein the aldose reductase inhibitor is 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

84. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

an amount of a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor;

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

85. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia or hypoxia as recited in claim 84 wherein the aldose reductase inhibitor is 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

86. A kit comprising:

a. a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms

wherein the amounts of first and second compounds result in a therapeutic effect.

87. A kit as recited in claim 86 wherein the aldose reductase inhibitor is 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

88. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

a second compound, said second compound being a glycogen phosphorylase inhibitor; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

89. A pharmaceutical composition as recited in claim 88 wherein the glycogen phosphorylase inhibitor is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl -3-((3S,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl) -(2R)-hydroxy- 3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl -3-((cis)-dihydroxypyrrolidin-1-yl) -(2R)-hydroxy- 3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-((3S,4S)- dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(4-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-oxo-2-((1RS)-oxo-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

90. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal in need of such treatment

528

an amount of a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug; and

an amount of a second compound, said second compound being a glycogen phosphorylase inhibitor;

wherein the amounts of first and second compounds result in a therapeutic effect.

91. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia as recited in claim 90 wherein the glycogen phosphorylase inhibitor is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl -3-((3S,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl) -(2R)-hydroxy- 3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl -3-((cis)-dihydroxypyrrolidin-1-yl) -(2R)-hydroxy- 3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-((3S,4S)- dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(4-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-oxo-2-((1RS)-oxo-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

92. A kit comprising:

a. a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. a second compound, said second compound being an glycogen phosphorylase inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms

wherein the amounts of first and second compounds result in a therapeutic effect.

93. A kit as recited in claim 92 wherein the glycogen phosphorylase inhibitor is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl -3-((3S,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl) -(2R)-hydroxy- 3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)- ((R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl -3-((cis)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy- 3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-((3S,4S)- dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrroljdin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(4-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-oxo-2-((1RS)-oxo-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

94. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

a second compound, said second compound being a cardiovascular agent; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

95. A pharmaceutical composition as recited in claim 94 wherein the cardiovascular agent is a β-blocker, a calcium channel blocker, a potassium channel opener, adenosine, adenosine agonists, an ACE inhibitor, a nitrate, a diuretic, a glycoside, a thrombolytic, a platelet inhibitor, aspirin, dipyridamol, potassium chloride, clonidine, prazosin, pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors, pyruvate dehydrogenase complex activators, biguanides, NHE-1 inhibitor, Angiotensin II (AII) receptor antagonists, C5a inhibitors, soluble complement receptor type 1 (sCR1) or analogues, partial fatty acid oxidation (PFOX)

inhibitors (specifically, ranolazine), acetyl CoA carboxylase activators, malonyl CoA decarboxylase inhibitors, 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibitors, adenosine nucleoside inhibitors, anti-apoptotic agents (e.g., caspase inhibitors), monophosphoryl lipid A or analogues, nitric oxide synthase activators/inhibitors, protein kinase C activators (specifically, protein kinaseε), poly (ADP ribose) synthetase (PARS, PARP) inhibitors, metformin (gluconegenesis inhibitors, insulin sensitizers), endothelin coverting enzyme (ECE) inhibitors, endothelin ET A receptor antagonists, TAFI inhibitors, or a Na/Ca exchanger modulators.

96. A pharmaceutical composition as recited in claim 95 wherein the NHE-1 inhibitor is [1-(8-bromoquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(6-chloroquinolin-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(indazol-7-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(1-isoquinolyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(4-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(quinolin-5-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-cyclopropyl-1-(quinolin-8-yl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

1-(5-quinolinyl)-5-*n*-propyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(5-quinolinyl)-5-isopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-ethyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(3-chloroindazol-5-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[1-(5-quinolinyl)-5-butyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-propyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

[5-isopropyl-1-(6-quinolinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;

582

[1-(2-chloro-4-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-trifluoromethyl-4-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-bromophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-fluorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-4-methylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2,5-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2,3-dichlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-aminocarbonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-aminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-fluoro-6-trifluoromethylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-methylsulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chloro-5-dimethylaminosulfonylphenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-trifluoromethyl-4-chlorophenyl)-5-cyclopropyl-1*H*-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[1-(2-chlorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-methyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine;
[5-cyclopropyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazole-4-carbonyl]guanidine or the pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

97. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia or hypoxia comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug;

an amount of a second compound, said second compound being a cardiovascular agent;

wherein the amounts the of first and second compounds result in a therapeutic effect.

98. A method of reducing tissue damage resulting from ischemia or hypoxia as recited in claim 97 wherein the cardiovascular agent is a β-blocker, a potassium channel opener, adenosine, adenosine agonists, a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, a nitrate, a diuretic, a glycoside, a thrombolytic, a platelet inhibitor, aspirin, dipyridamol, potassium chloride, clonidine, prazosin, pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors, pyruvate dehydrogenase complex activators, biguanides, NHE-1 inhibitor, Angiotensin II (AII) receptor antagonists, C5a inhibitors, soluble complement receptor type 1 (sCR1) or analogues, partial fatty acid oxidation (PFOX) inhibitors (specifically, ranolazine), acetyl CoA carboxylase activators, malonyl CoA decarboxylase inhibitors, 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) inhibitors, adenosine nucleoside inhibitors, anti-apoptotic agents (e.g., caspase inhibitors), monophosphoryl lipid A or analogues, nitric oxide synthase activators/inhibitors, protein kinase C activators (specifically, protein kinaseε), poly (ADP ribose) synthetase (PARS, PARP) inhibitors, metformin (gluconegenesis inhibitors, insulin sensitizers), endothelin coverting enzyme (ECE) inhibitors, endothelin ET A receptor antagonists, TAFI inhibitors, or a Na/Ca exchanger modulators.

99. A kit comprising:

a. a first compound, said first compound being a compound of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b. a second compound, said second compound being a cardiovascular agent and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c. means for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

100. A kit as recited in claim 99 wherein the cardiovascular agent is a β-blocker, a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, a nitrate, a diuretic, a glycoside, a thrombolytic, a platelet inhibitor, aspirin, dipyridamol, potassium chloride, clonidine, prazosin, pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors, pyruvate dehydrogenase complex activators, biguanides or an NHE-1 inhibitor.

101. A compound selected from the group consisting of (2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-[6-(2-benzyloxy-5-chloro-benzylamino)-purin-9-yl]-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(furan-3-ylmethoxy)benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(furan-2-ylmethoxy)benzylamino] purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(thiazol-2-ylmethoxy)-benzylamino]-purin-9-yl}-4-hydroxy-tetrahydro-furan-2-carboxylic acid methylamide, (2S,3S,4R,5R)3-Amino-5-{6-[5-chloro-2-(3-methylisoxazol-5-ylmethoxy) benzylamino]purin-9-yl}-4-hydroxytetrahydrofuran-2- carboxylic acid methylamide or the pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

ABSTRACT

A_3 agonists, methods of using such A_3 agonists and pharmaceutical compositions containing such A_3 agonists. The A_3 agonists are useful for the reduction of tissue damage resulting from tissue ischemia or hypoxia.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a agonistas del receptor A3 de la adenosina, a composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores y al uso de tales inhibidores para el tratamiento, por ejemplo, de la isquemia, particularmente de lesiones isquémicas de miocardio perioperatorias en los mamíferos, incluyendo los seres humanos.

Las lesiones isquémicas de miocardio pueden producirse tanto en pacientes externos como en situaciones perioperatorias, y pueden producir muerte súbita, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. Existe una necesidad médica no satisfecha de prevenir o minimizar las lesiones isquémicas de miocardio, particularmente del infarto de miocardio perioperatorio. Se espera que tal terapia salve vidas y reduzca hospitalizaciones, mejore la calidad de vida y reduzca los costes sanitarios globales de los pacientes con alto riesgo.

La cardioprotección farmacológica reduciría la incidencia y la progresión del infarto de miocardio y la disfunción que se produciría en estas circunstancias quirúrgicas (perioperatoriamente). Además de reducir las lesiones del miocardio y mejorar la función del miocardio después de una isquemia en pacientes con una enfermedad isquémica cardíaca, la cardioprotección también reduciría la

incidencia de morbididad y mortalidad cardíaca debida al infarto de miocardio y la disfunción en pacientes "con riesgo" (tales como los pacientes mayores de 65 años, que no toleran el ejercicio, con enfermedades de las arterias coronarias, con diabetes mellitus o con hipertensión) que requieren una cirugía no cardíaca.

La patente de Estados Unidos no. 5.604.210 describe el uso de ciertos compuestos de tipo adenosina para la prevención o el tratamiento de un edema cerebral, una hemorragia intracraneal e infarto cerebral.

La patente de Estados Unidos no. 5.688.774 describe agonistas selectivos de A_3, particularmente compuestos de adenina que tienen sustituyentes seleccionados en las posiciones 2, 6 y 9, y compuestos sustituyentes relacionados, particularmente los que contienen sustituyentes en el grupo bencilo y/o uronamida, como agentes que activan el receptor A_3.

La patente de Estados Unidos no. 5.773.423 describe N^6-benciladenosina-5'-N-uronamida y compuestos sustituidos relacionados, particularmente los que contienen sustituyentes en los grupos bencilo y/o uronamida, y ribósidos de xantina modificados, para la activación del receptor A_3 de adenosina.

J. Med. Chem. 1994, 37, 636-646, "Structure-Activity Relationships of N^6-Benzyladenosine-5'-uronamides as A_3-Selective Agonists" describe la síntesis de análogos de

adenosina modificados en la posición 5', como uronamidas y/o como derivados de N^6-bencilo que son potencialmente útiles como sondas farmacológicas y bioquímicas para los receptores A_3.

J. Med. Chem. 1995, 38, 1174-1188, "Search for New Purine- and Ribose- Modified Adenosine Analogues as Selective Agonists and Antagonists at Adenosine Receptors", describe que se han determinado las afinidades de unión en los receptores de adenosina A_1, A_{2a} y A_3 de rata, de una amplia serie de derivados de adenosina. En particular, se descubrió que los compuestos 3'-β-amino no tenían actividad.

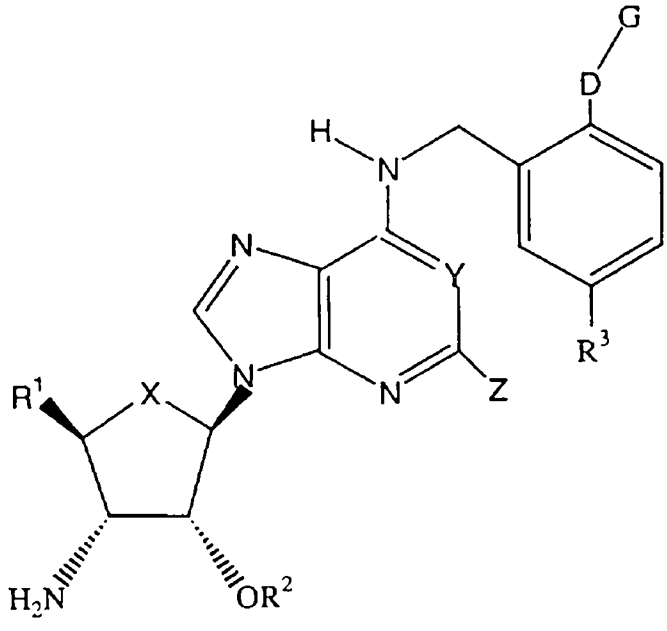
J. Med. Chem. 1995, 38, 1720-1735, "Structure-Activity Relationships of 9-Alkyladenine and Ribose-Modified Adenosine Derivatives at Rat A_3 Adenosine Receptors" describe la síntesis de derivados de 9-alquiladenina y derivados de N^6-benciladenosina modificados con ribosa como compuestos principales para el desarrollo de antagonistas para el receptor de adenosina A_3 de rata.

La patente de Estados Unidos no. 5.817.760 describe receptores de adenosina humanos recombinantes A1, A2a, A2b y A3 que se prepararon mediante la clonación de ADNc y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Los receptores de adenosina recombinantes pueden utilizarse en un ensayo para identificar y evaluar entidades que se unen o mejoran la unión a receptores de adenosina.

Así pues, aunque hubo algunos progresos en este campo de la técnica, claramente existe una necesidad y una búsqueda continua en este campo de la técnica de tratamientos para la isquemia de miocardio perioperatoria.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula I



Fórmula I

profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos, en la que

X es oxi, metileno o tio;

Y es CH o N;

Z es H, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-oxi,

trifluorometilo o halo;

R^1 es hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_3)-metilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-metilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_3)-carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, 1,1-aminoiminometilo, 1,1-(mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino)iminometilo, 1,1-(mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino)iminometilo, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo;

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5);

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, NH, alquil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-tio o alquil (C_1-C_6)-amino;

G es un anillo de cinco a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros condensados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido independientemente con halo,

alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3) o

G es ciano, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$, $C(NH)NR^4R^5$, C(N-alquil (C_1-C_3))NR^4R^5 o C(N-cicloalquil (C_3-C_{10}))NR^4R^5;

R^4 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico o un anillo bicíclico con un puente (C_1-C_3) opcional (por ejemplo, adamantano) opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), teniendo dicho anillo bicíclico o anillo bicíclico enlazado opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y estando dichos alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o anillos de R^4 opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3);

R^5 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); o

R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están

unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado, estando dicho anillo opcionalmente enlazado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di- sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-carbonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-carbonilamino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, N-alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-N-alquil (C_1-C_4)-amino, sulfamoílo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de

alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, opcionalmente mono- o di-sustituidos con halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3).

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo A, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono, di- o tri-sustituido independientemente

con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo A de compuestos, denominado Grupo B, contiene los compuestos en los que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometoxi o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo B de compuestos, denominado Grupo C, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos dentro del Grupo B de compuestos son los compuestos en los que

a. R^3 es cloro

D es metilenooxi; y

G es fenilo,

b. R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 3-furanilo,

c. R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 2-furanilo,

d. R^3 es cloro,

D es metilenooxi; y

G es 2-tiazolilo,

e. R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 5-(3-metilisoxazolilo); y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los compuestos especialmente preferidos de esta invención son los compuestos metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido

(2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo D, contiene los compuestos que tienen la fórmula I mostrada anteriormente, en la que

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente

entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil(C_3-C_5)-amino o N-alquil(C_1-C_4)-N-cicloalquil(C_3-C_5)amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos que es preferido entre el Grupo D de compuestos, denominado grupo E, contiene los compuestos en los que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o
un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos que es preferido entre el Grupo E de compuestos, denominado Grupo F, contiene los

compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos dentro del grupo F de compuestos son los compuestos en los que

a. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto al nitrógeno al que están unidos, forman piperazinilo sustituido en la posición cuatro con metilo,

b. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperazinilo,

c. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con N,N-dimetilamino,

d. R^3 es cloro,

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con piperidin-1-ilo,

e. R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con metilamino, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo G, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo

G de compuestos, denominado Grupo H, contiene los compuestos en los que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^5 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo H de compuestos, denominado Grupo I, contiene los compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10});

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto especialmente preferido dentro del Grupo I de compuestos es el compuesto en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H;

R^5 es H; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo J, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo J de compuestos, denominado Grupo K, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo L, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-

sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo L de compuestos, denominado Grupo M, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil

(C_1-C_4)-amino, mono-N-o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo M de compuestos, denominado Grupo N, contiene los compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno,

azufre y nitrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo preferido de compuestos, denominado Grupo O, contiene los compuestos que tienen la Fórmula I mostrada anteriormente, en la que

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10});

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo O de compuestos, denominado Grupo P, contiene los compuestos en los que

D es alcoxi (C_1-C_2);

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

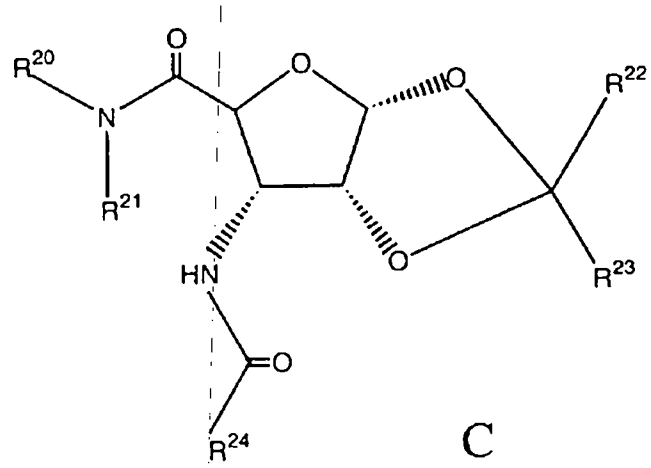
Un grupo de compuestos que es preferido entre el Grupo P de compuestos, denominado Grupo Q, contiene los compuestos en los que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10});

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula C



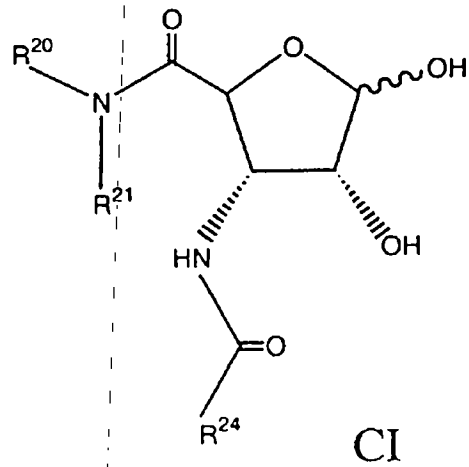
C

en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4), o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

cada uno de R^{22} y R^{23} es independientemente alquilo (C_1-C_4), o se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 5-6 miembros; y

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CI

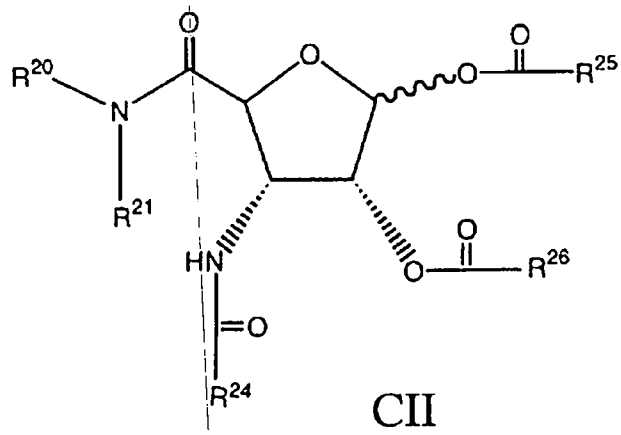


CI

en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo; y

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CII



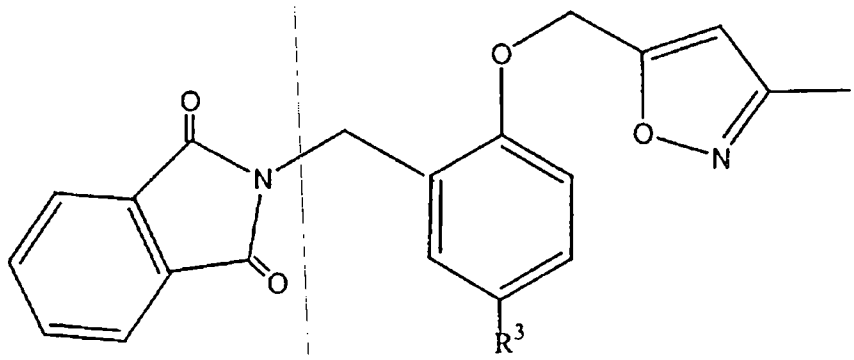
CII

en la que cada uno de R^{20} y R^{21} es independientemente alquilo (C_1-C_4), H, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_4) o se toman conjuntamente para formar un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo;

R^{24} es alquilo (C_1-C_4), fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4), estando dicho fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4) opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente en el radical fenilo con nitro, halo o trifluorometilo; y

cada uno de R^{25} y R^{26} es independientemente alquilo (C_1-C_4) o fenilo.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CIII



CIII

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

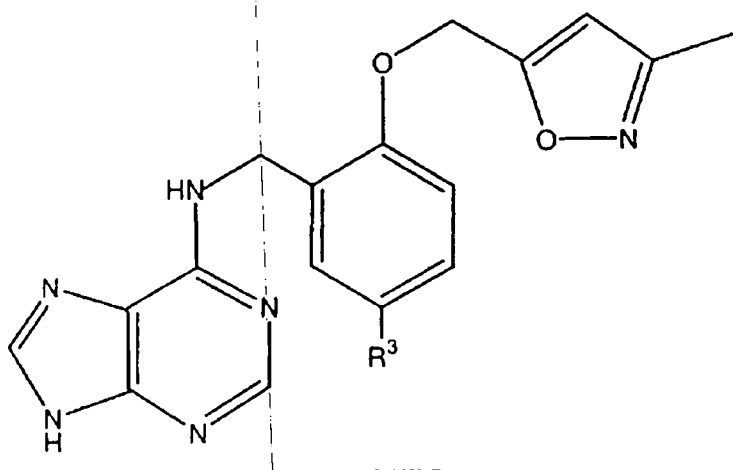
Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CIII mostrada anteriormente, los compuestos en los que

a. R^3 es trifluorometilo;

b. R^3 es fluoro; y

c. R^3 es cloro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CIV



CIV

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

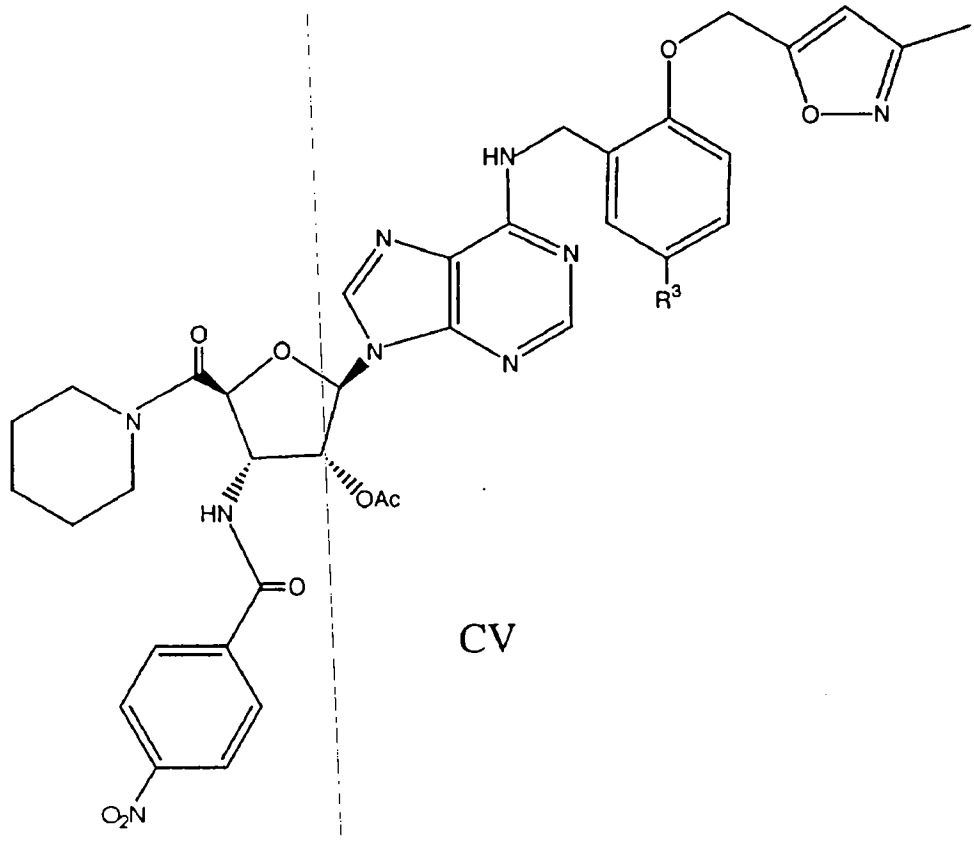
Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CIV mostrada anteriormente, los compuestos en los que

a. R^3 es trifluorometilo;

b. R^3 es fluoro; y

c. R^3 es cloro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CV



CV

en la que R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

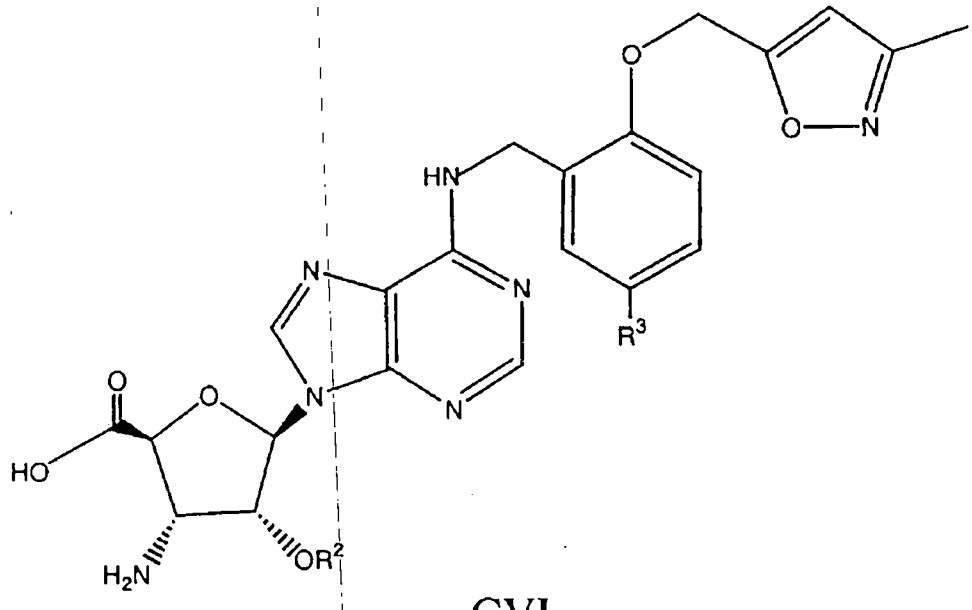
Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CV mostrada anteriormente, los compuestos en los que

a. R^3 es trifluorometilo;

b. R^3 es fluoro; y

c. R^3 es cloro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula CVI



CVI

en la que R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Son compuestos especialmente preferidos que tienen la Fórmula CVI mostrada anteriormente, los compuestos en los que

a. R^2 es H; y

R^3 es cloro,

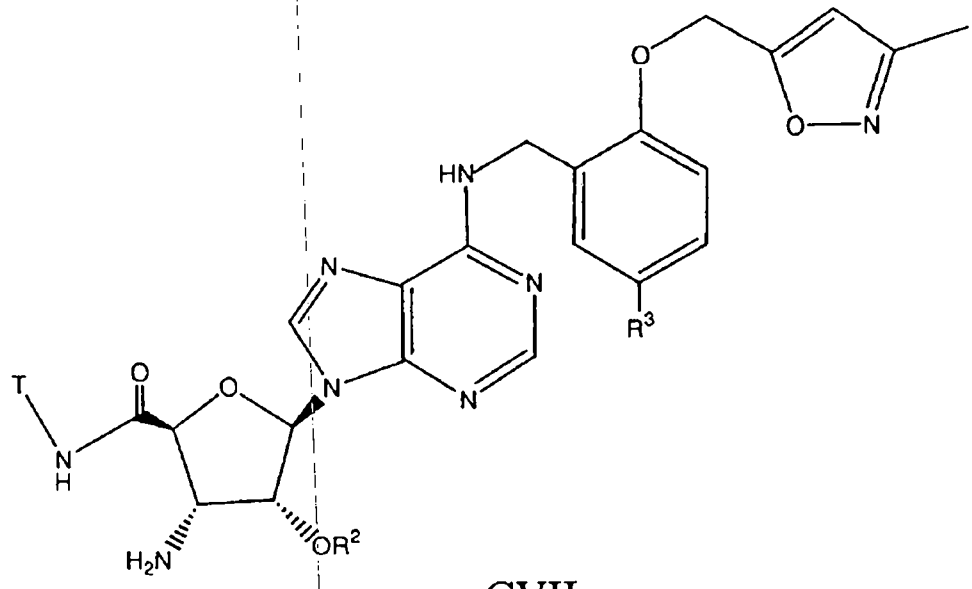
b. R^2 es H; y

R^3 es fluoro,

c. R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para obtener un compuesto de Fórmula CVII



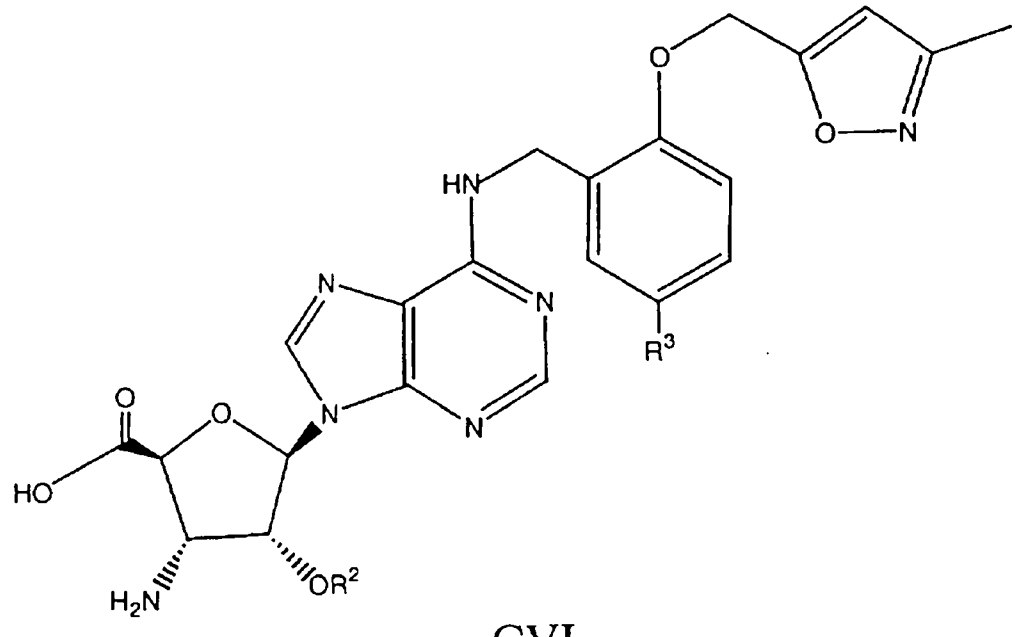
CVII

en la que T es alquilo (C_1-C_4);

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

que comprende acilar una (alquil C_1-C_4)amina con un compuesto de Fórmula CVI



CVI

en la que

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

Un aspecto preferido del procedimiento anterior es aquel en el que

R^2 es H o ciclopropilo;

R^3 es fluoro, cloro o trifluorometilo;

y el ácido de Fórmula CVI se esterifica a un éster de alquilo (C_1-C_6) antes de la acilación con la alquil (C_1-C_4)-amina.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que el ácido de Fórmula CVI se esterifica con un alcohol en presencia de

ácido a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento inmediatamente anterior es aquel en el que el éster se hace reaccionar con la amina a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente 12 horas en un disolvente alcohólico.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento inmediatamente anterior, denominado procedimiento X, es aquel en el que la esterificación se realiza a una temperatura de aproximadamente 50°C y la acilación se produce a una temperatura de aproximadamente 50°C.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento X es aquel en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es H; y

R^3 es cloro.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento X es aquel en el que el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

Un aspecto especialmente preferido del procedimiento X es aquel en el que

el alcohol es metanol;

el ácido es HCl;

la amina es metilamina;

R^2 es H; y

R^3 es trifluorometilo.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos de tratamiento de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad o afección mediada por un receptor A_3 de la adenosina, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco al mamífero.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) producidas por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o

de dicho profármaco.

Los tejidos isquémicos/hipóxicos preferidos tomados individualmente o como grupo, son aquellos en los que el tejido isquémico/hipóxico es tejido cardíaco, cerebral, hepático, renal, pulmonar, intestinal, musculoesquelético, esplénico, pancreático, nervioso, de médula espinal, retiniano, la vasculatura o tejido intestinal.

Un tejido isquémico/hipóxico especialmente preferido es el tejido cardíaco.

Es especialmente preferido que los compuestos se administren para prevenir lesiones isquémicas de miocardio perioperatorias.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención se administran profilácticamente.

La lesión isquémica/hipóxica puede producirse durante un trasplante de órganos.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención s e administran antes, durante o poco después de una cirugía cardíaca o una cirugía no cardíaca (por ejemplo, mediante una infusión de tres a cuatro días).

En un aspecto de esta invención, un compuesto de Fórmula I se administra localmente.

Una dosis preferida es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg/día del compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o

de dicho profármaco. Una dosis especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg/día de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reducir las lesiones del tejido miocárdico (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) durante una cirugía (por ejemplo, cirujías de injerto de by-pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) o cualquier intervención coronaria transluminal percutánea (PTCI), trasplante de órganos u otras cirujías no cardíacas), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reducir las lesiones del tejido miocárdico (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) en pacientes que presentan problemas de isquemia cardíaca (síndromes coronarios agudos, por ejemplo, infarto de

miocardio o angina inestable) o de isquemia cerebral (por ejemplo, apoplejía), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos crónicos para reducir las lesiones del tejido miocárdico (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) en un paciente al que se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca coronaria (por ejemplo, un infarto de miocardio previo o angina inestable) o en pacientes que tienen alto riesgo de infarto de miocardio (por ejemplo, mayores de 65 años o con dos o más factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para prevenir lesiones isquémicas/hipóxicas, que comprenden la administración oral crónica a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un

profármaco de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la arteriosclerosis, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de arritmias, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la angina de pecho, que

comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de una hipertrofia cardíaca, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades renales, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de complicaciones diabéticas, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable

de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de una reestenosis, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de hipertrofias o hiperplasias de órganos, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento del choque séptico y de otras enfermedades inflamatorias (septicemia, endotoxcemia), que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de trastornos isquémicos

del cerebro, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento del paro de miocardio, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la disfunción del miocardio, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable

de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de hipertrofias o hiperplasias de órganos, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para la reducción de las lesiones tisulares producidas por una isquemia o hipoxia, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un estuche para uso por un consumidor que tiene o en riesgo de tener una enfermedad o afección producida por, por ejemplo, isquemia o hipoxia, que puede mejorarse por un agonista de A_3. El

estuche comprende a) una forma de dosificación adecuada tal como una solución parenteral inyectable adaptada particularmente para la inyección intravenosa o intramuscular, que comprende un compuesto de Fórmula I; y b) instrucciones que describen un procedimiento para usar la forma de dosificación para reducir las lesiones tisulares producidas por isquemia o hipoxia.

En las composiciones y procedimientos farmacéuticos anteriores, los compuestos preferidos de Fórmula I incluyen los grupos de compuestos preferidos descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

Otro aspecto de esta invención son combinaciones de un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y otros compuestos descritos más adelante.

Esta invención también se refiere a una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

.un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular; y, opcionalmente,

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones tisulares, induciendo la protección de los tejidos) producidas o que se podrían producir por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer)

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos producen un efecto terapéutico.

Otro aspecto de esta invención son estuches que comprenden:

a. un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un agente cardiovascular y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas

de dosificación, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

En las composiciones de combinación, métodos de combinación y estuches anteriores, preferiblemente los agentes cardiovasculares y sus sales (por ejemplo, agentes que tienen un efecto cardiovascular) son, por ejemplo, bloqueantes β (por ejemplo, acebutolol, atenolol, bopindolol, labetolol, mepindolol, nadolol, oxprenol, pindolol, propanolol o sotalol), bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina o verapamil), agentes que abren los canales de potasio, adenosina, agonistas de adenosina, inhibidores de intercambiadores de sodio-hidrógeno de tipo 1 (NHE-1), inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril o enalapril), nitratos (por ejemplo, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida o trinitrato de glicerilo), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida, indapamida, piretanida o xipamida), glucósidos (por ejemplo, digoxina o metildigoxina), trombolíticos (por ejemplo, tPA), inhibidores de las plaquetas (por ejemplo, reopro), aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (por ejemplo, dicloroacetato), activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas (por ejemplo, metformin) u otros agonistas de los receptores A_3 de adenosina. Otros

agentes cardiovasculares incluyen antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII), inhibidores de C5a, receptores del complemento solubles de tipo 1 (sCR1) o análogos, inhibidores de la oxidación parcial de ácidos grasos (PFOX) (específicamente ranolazina), activadores de la acetil CoA carboxilasa, inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa, inhibidores de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), inhibidores de nucleósidos de adenosina, agentes anti-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores de caspasa), monofosforil lípido A o análogos, activadores/inhibidores de la óxido nítrico sintasa, activadores de la proteína quinasa C (específicamente, proteína quinasa ϵ), inhibidor de la proteína quinasa delta, inhibidores de poli (ADP ribosa) sintetasa (PARS, PARP), metformin (inhibidores de la gluconeogénesis, sensibilizadores a insulina), inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptores ETA de endotelina, inhibidores de TAFI (inhibidor fibrinolítico activado por trombina) y moduladores intercambiadores de Na/Ca.

Son inhibidores de NHE-1 especialmente preferidos la [1-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-7-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-isoquinolil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

1-(5-quinolinil)-5-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-butil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-propil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,5-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En las composiciones de combinación, procedimientos de combinación y estuches anteriores, los compuestos de Fórmula

I preferidos incluyen los grupos preferidos de compuestos descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

Esta invención también se refiere a una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa; y, opcionalmente,

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones de los tejidos, induciendo la protección de los tejidos) producidas o que se podrían producir por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer)

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos

producen un efecto terapéutico.

Otro aspecto de esta invención son estuches que comprenden:

a. un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un inhibidor de la glucógeno fosforilasa y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

En las composiciones de combinación, métodos de combinación y estuches anteriores, los compuestos de Fórmula I preferidos incluyen los grupos preferidos de compuestos descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

En las composiciones de combinación, procedimientos de combinación y estuches anteriores, son inhibidores de la glucógeno fosforilasa preferidos

[(1S)-((R)-hidroxi-dimetilcarbamoil-metil)-2-fenil-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroxi-(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5,6-dicloro-1H-indol-2-

carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroxi-(metoxi-metil-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-{(R)-hidroxi-[(2-hidroxi-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroxi-(metil-piridin-2-il-carbamoil)-metil]-2-fenil-etil}-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-{(R)-hidroxi-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoil]-metil}-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

clorhidrato de [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-isoxazolidin-2-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-[1,2]oxazinan-2-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3S)-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-(2R)-

hidroxi-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-(1,1-dioxo-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

(2-oxo-2-tiazolidin-3-il-etil)-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(4-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3RS)-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidin-3-il)-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(2-fluoro-bencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3S,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiimino-azetidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico o

[(1S)-bencil-2-(4-hidroxiimino-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.

Esta invención también se refiere a una composición de combinación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa; y, opcionalmente,

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Otro aspecto de esta invención son procedimientos para reducir las lesiones tisulares (por ejemplo, para prevenir sustancialmente las lesiones de los tejidos, induciendo la protección de los tejidos) producidas o que se podrían producir por isquemia o hipoxia, que comprenden administrar

a un mamífero (por ejemplo, a un hombre o a una mujer)

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa reductasa

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos producen un efecto terapéutico.

Otro aspecto de esta invención son estuches que comprenden:

a. un compuesto de Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un inhibidor de la aldosa reductasa y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

En las composiciones de combinación, métodos de combinación y estuches anteriores, los compuestos de Fórmula I preferidos incluyen los grupos preferidos de compuestos

descritos anteriormente denominados como Grupo A a Grupo Q.

En las composiciones de combinación, procedimientos de combinación y estuches anteriores, un inhibidor de la aldosa reductasa preferido es zopolrestat: ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil-1-ftalazinoacético.

A continuación se indican las vías, modos y otras características de administración preferidos en los procedimientos de tratamiento aplicados a las combinaciones descritas anteriormente.

Son tejidos isquémicos o hipóxicos preferidos tomados individualmente o en grupo, aquellos en los que el tejido isquémico/hipóxico es tejido de corazón, cerebro, hígado, riñón, pulmón, intestino, músculo esquelético, bazo, páncreas, nervio, médula espinal, tejido retiniano, la vasculatura o tejido intestinal.

Un tejido isquémico o hipóxico especialmente preferido es el tejido cardíaco.

Se prefiere especialmente que las combinaciones se administren para prevenir las lesiones isquémicas de miocardio perioperatorias.

Preferiblemente, las combinaciones de esta invención se administran profilácticamente.

La lesión isquémica/hipóxica puede producirse durante un trasplante de órganos.

Preferiblemente, las combinaciones de esta invención se administran antes, durante y/o poco después de una cirugía cardíaca o una cirugía no cardíaca.

En un aspecto de esta invención, las combinaciones se administran localmente.

En un aspecto de este inventor, se reducen las lesiones del tejido miocárdico durante o después de una cirugía.

En otro aspecto de este inventor, se reducen las lesiones del tejido miocárdico en pacientes que presentan problemas isquémicos cardíacos o cerebrales.

En otro aspecto más de este inventor, las lesiones del tejido miocárdico se reducen mediante la administración crónica de las combinaciones anteriores a un paciente al que se le ha diagnosticado enfermedad cardíaca coronaria.

El término "reducción" pretende incluir la prevención parcial o la prevención que, aunque es mayor que la que se podría obtener sin tomar ningún compuesto o tomando placebo, es menor del 100%, además de la prevención sustancialmente total.

El término "lesiones producidas por isquemia o hipoxia", como se emplea en este documento, se refiere a afecciones asociadas directamente con la reducción del flujo sanguíneo o la liberación de oxígeno en un tejido, por ejemplo, debida a un coágulo o a una obstrucción de los vasos sanguíneos que suministran sangre al tejido y que, entre otras cosas, reduce

el transporte de oxígeno a tal tejido, empeora el funcionamiento del tejido, produce disfunción del tejido y/o necrosis y/o apoptosis. Como alternativa, cuando pueda ser cuantitativamente adecuado un flujo sanguíneo o una perfusión de órganos, la capacidad de transportar oxígeno de la sangre o del medio de perfusión de órganos puede reducirse, por ejemplo, en un medio hipóxico, de tal forma que se reduzca el suministro de oxígeno al tejido y se produzca un empeoramiento del funcionamiento del tejido, disfunción del tejido y/o necrosis y/o apoptosis del tejido.

El término "tratamiento" o "tratar", como se usa en este documento, incluye el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende el vehículo, diluyente, excipientes y/o sales que tienen que ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración, liberan el fármaco *in vivo* mediante algunos procesos químicos o fisiológicos (por ejemplo, un profármaco, cuando se lleva al pH fisiológico o mediante una acción enzimática se convierte en la forma farmacéutica deseada).

Son ejemplos de anillos aromáticos de cinco a seis miembros que tienen opcionalmente uno o dos heteroátomos

seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, el fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Son ejemplos de anillos de cinco a ocho miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados que tienen opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, el ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo. Son otros anillos de cinco miembros ejemplares el furilo, tienilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo.

Son otros anillos de seis miembros ejemplares el 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo y 1,4,2-oxadiazinilo.

Son anillos de siete miembros ejemplares el azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-diazepinilo.

Son otros anillos de ocho miembros ejemplares el ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

Son ejemplos de anillos bicíclicos que constan de dos anillos de cinco y/o seis miembros condensados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, el indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, antranililo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)-piridinilo, pirido(3,2-b)-piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo,

2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

Por alquileno se entiende un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que de cada uno de los carbonos terminales se elimina un átomo de hidrógeno. Son ejemplos de tales grupos (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno o heptileno. Por supuesto, tales radicales de unión también pueden recibir el nombre del sustituyente sin el sufijo "eno" (por ejemplo, metilo) como se hace comúnmente por los especialistas en la técnica, y hacer referencia también a un grupo de unión.

Por halo se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro.

Por alquilo se entiende un hidrocarburo saturado de cadena lineal o un hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Son ejemplos de tales grupos alquilo (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

Por alcoxi se entiende alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido a través de un oxígeno. Son ejemplos de tales grupos alcoxi (asumiendo que la longitud designada incluye el ejemplo particular) metoxi,

etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

Como se usa en este documento, el término mono-N- o di-N,N-alquilo (C_1-C_x)... se refiere al resto alquilo (C_1-C_x) tomado independientemente cuando es di-N,N-alquilo (C_1-C_x) (x es un número entero).

Debe entenderse que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede unirse o enlazarse de otra forma a un sustrato designado a través de diferentes átomos del anillo sin indicar un punto de unión específico, entonces se incluyen todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- ó 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2- ó 3-tienilo, y así sucesivamente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero sin limitación) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-tolueno-sulfonato. Cuando existe más de un resto básico, la expresión incluye sales múltiples (por ejemplo, disales). La expresión también se refiere a sales catiónicas no tóxicas tales como (pero sin limitación) sales

de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (N-metil-glucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Como se usan en este documento, las expresiones "disolvente inerte a la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o mezcla de disolventes que no interaccionan con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos, de una forma que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

El químico de experiencia habitual reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos tales isómeros y las mezclas de los mismos se incluyen en esta invención. También se incluyen hidratos de los compuestos de esta invención.

DMF significa N,N-dimetilformamida. DMSO significa dimetil sulfóxido. THF significa tetrahidrofurano.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos que son idénticos a los mencionados en la Fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico

que se encuentran normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Dentro del alcance de esta invención se encuentran los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I de esta invención y sus profármacos pueden prepararse en general realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos

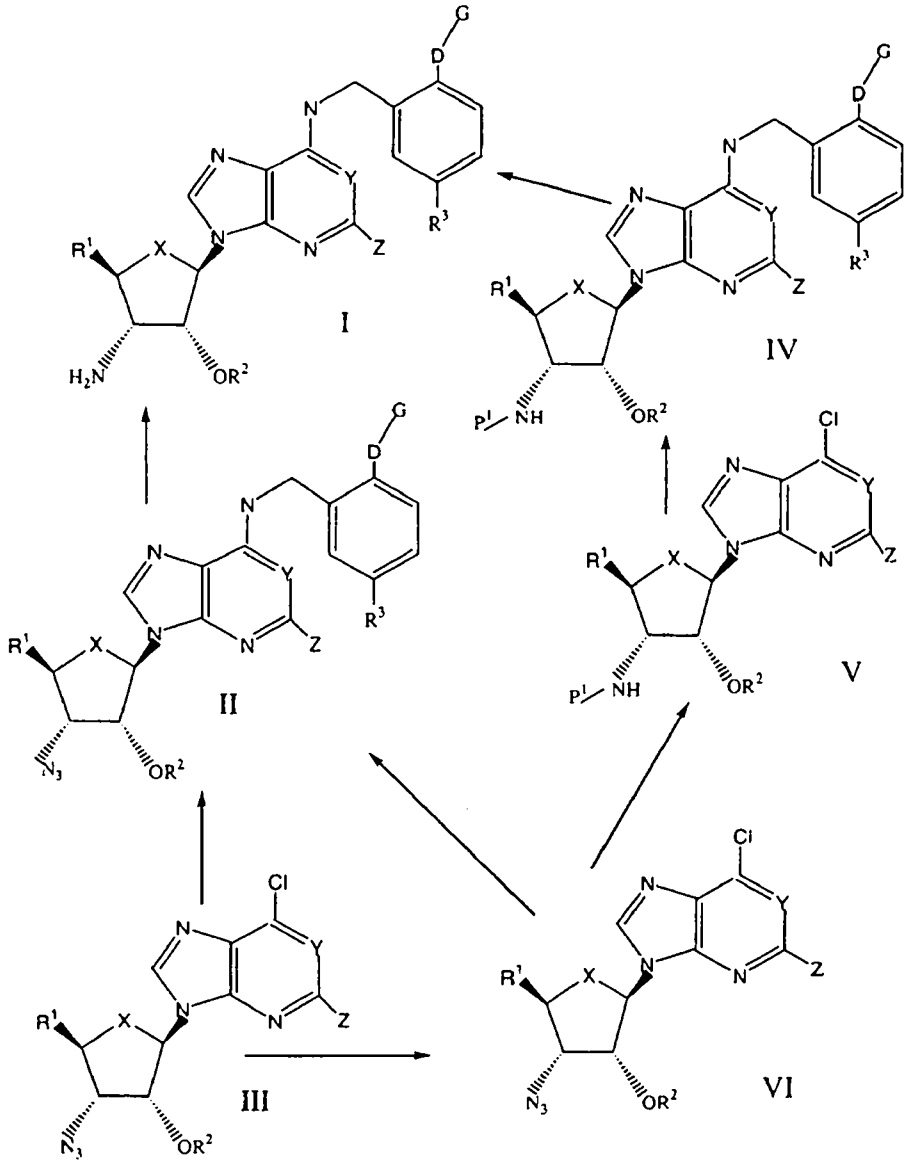
mostrados a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

A partir de esta descripción y las reivindicaciones que describen la invención, serán evidentes otras características y ventajas.

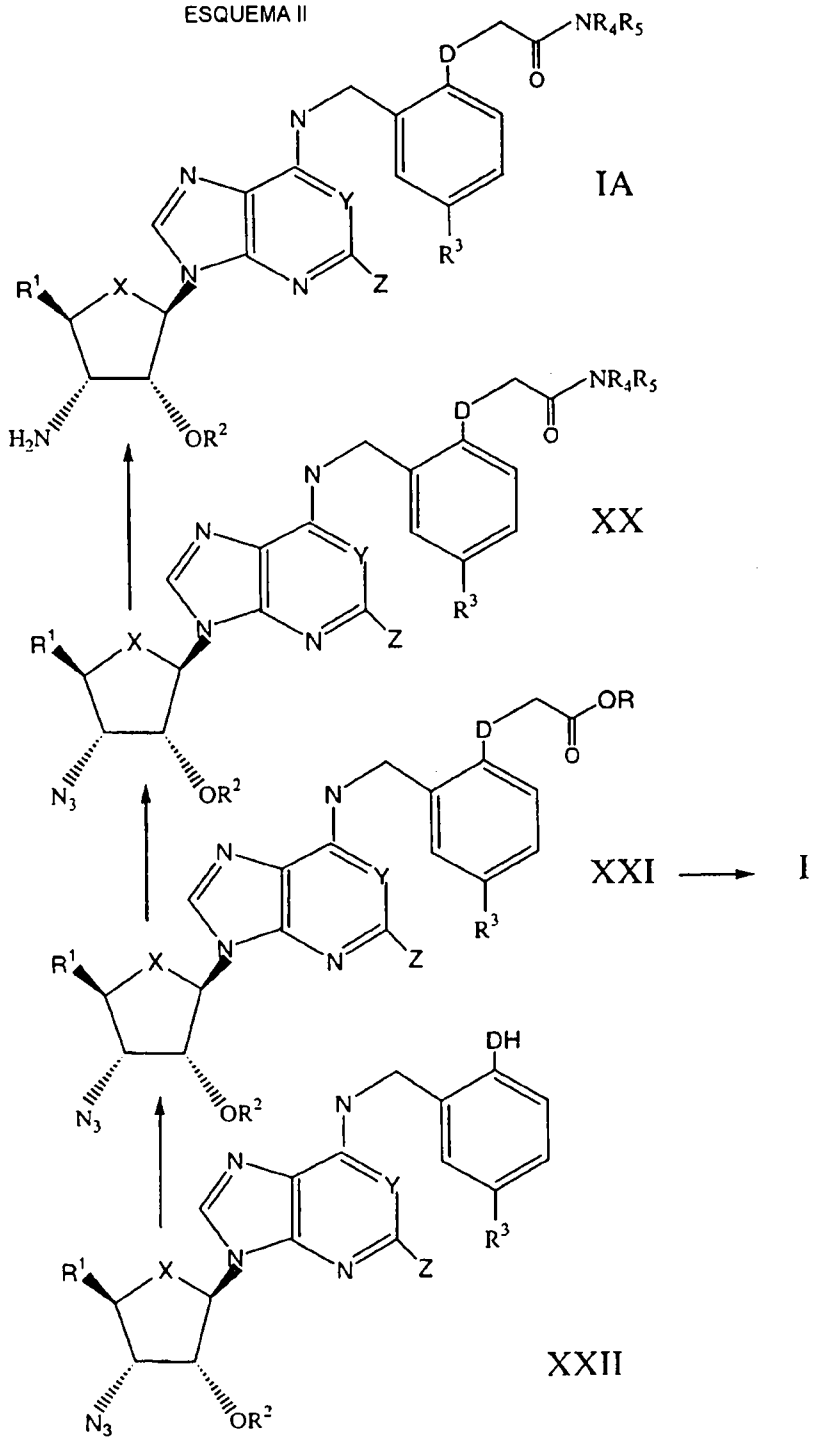
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En general, los compuestos de esta invención pueden realizarse por procedimientos que incluyen procesos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de esta invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. En la sección experimental se describen otros procesos.

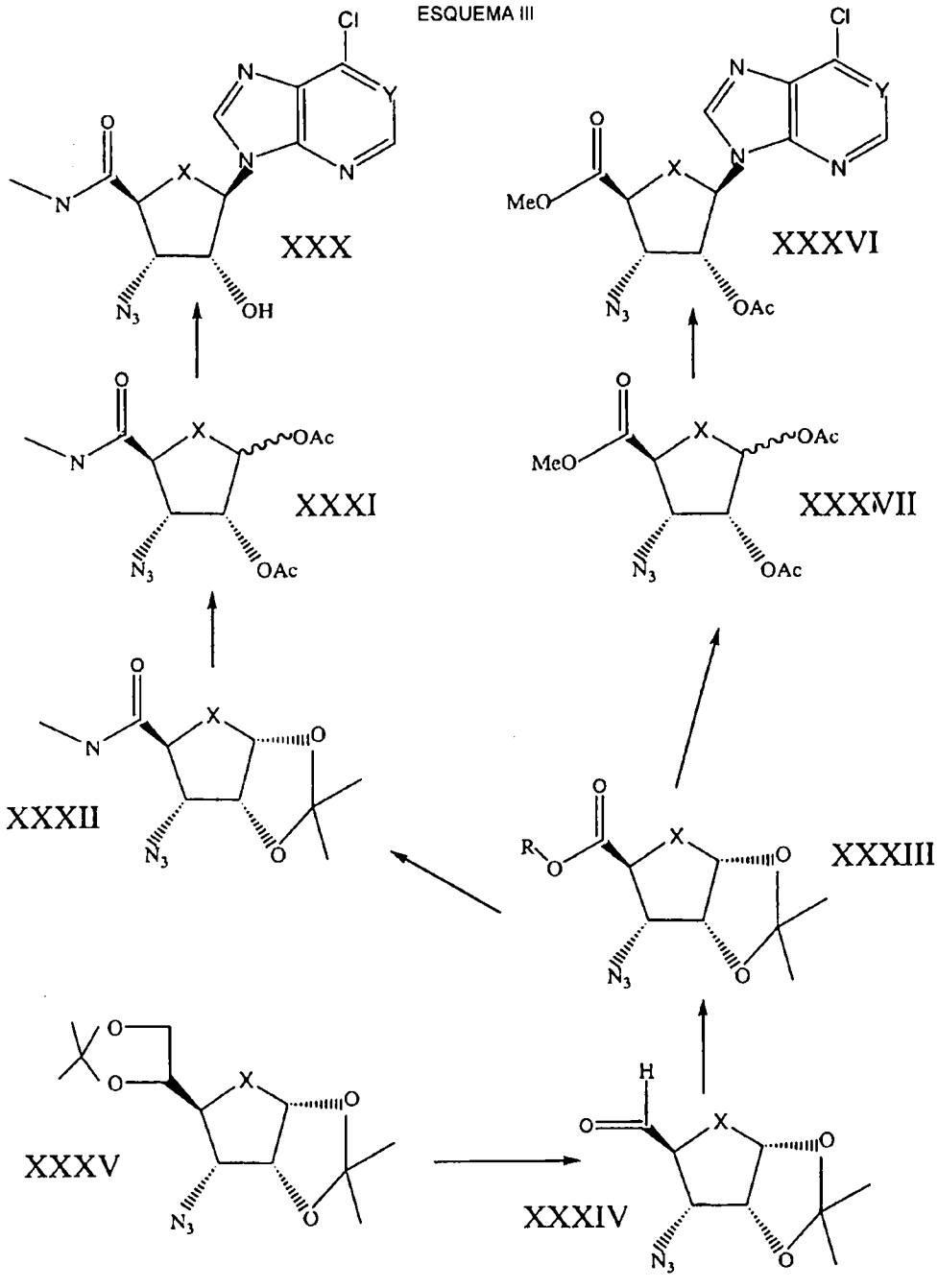
ESQUEMA I



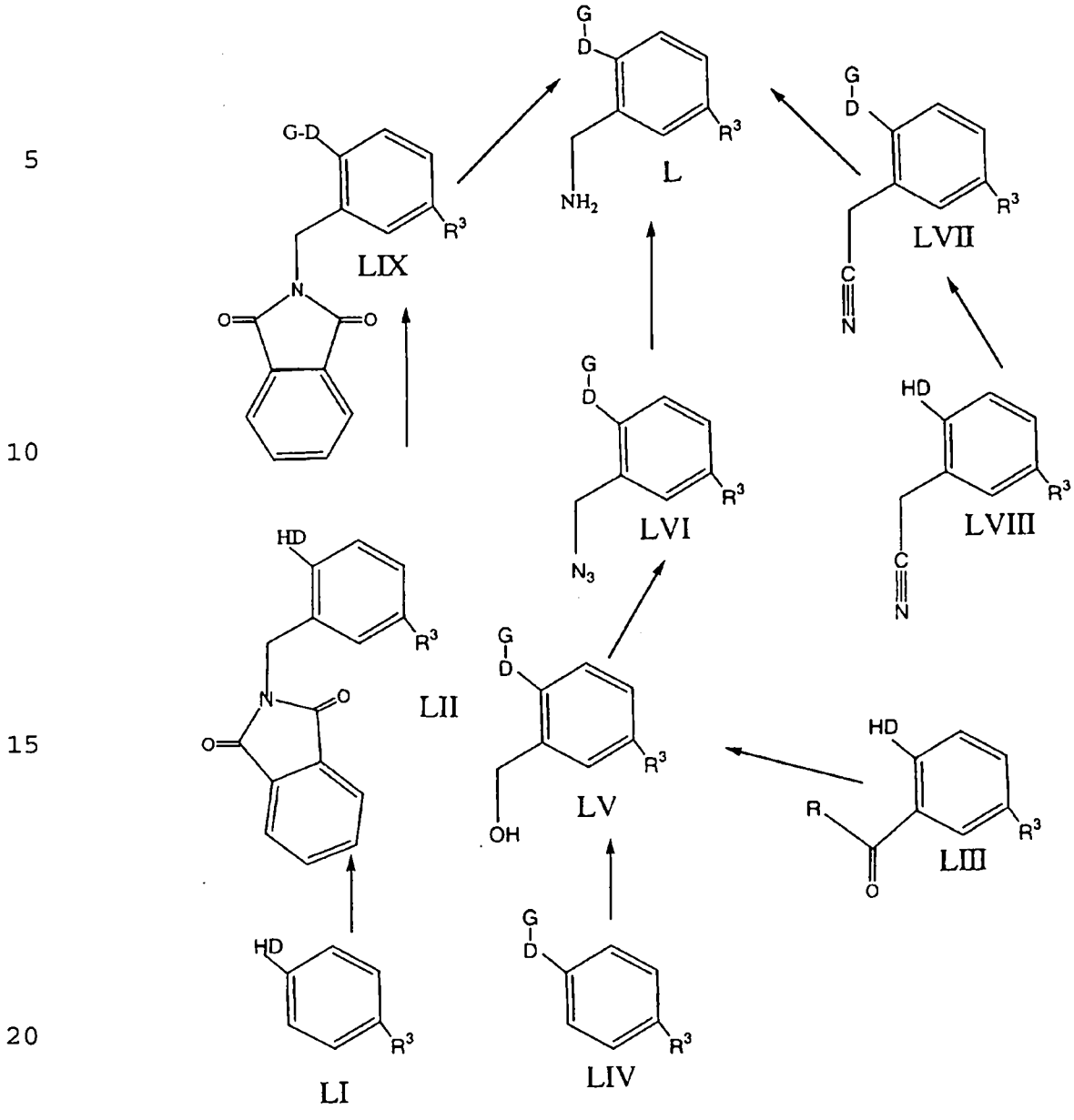
ESQUEMA II



ESQUEMA III



ESQUEMA IV


G-D
R3
LIX
N
O
O
G
D
NH2
L
G
D
R3
LVII
C
N
G
D
N3
LVI
HD
R3
LVIII
C
N
HD
R3
LII
N
O
O
G
D
R3
OH
LV
HD
R
R3
O
LIII
HD
R3
LI
G
D
R3
LIV

En general, los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante el acoplamiento del ribósido de cloropurina deseado y bencilamina, seguido de la reducción de la azida. El siguiente texto, que está relacionado con los ESQUEMAS anteriores, proporciona una descripción más detallada.

De acuerdo con el ESQUEMA de reacción I, los compuestos deseados de Fórmula I, en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente, pueden prepararse mediante la reducción de la azida en el correspondiente compuesto de Fórmula II. Típicamente, la reducción se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula II con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

El compuesto de Fórmula II deseado en la que R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente y R^1 es un

éster, puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula III y el derivado de bencilamina apropiados (en la que R^3, D y G son como se han definido anteriormente). Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

De forma análoga, el compuesto de Fórmula II deseado en la que R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente y R^1 es una amida, puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula VI y el derivado de bencilamina apropiados (en la que R^3, D y G son como se han definido anteriormente). Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

La amida de Fórmula VI puede prepararse a partir del correspondiente éster de Fórmula III mediante la adición de amina. Típicamente, se añade la amina apropiada al éster de Fórmula III a una temperatura de aproximadamente 15°C a

aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente veinticuatro horas, en un disolvente polar tal como metanol.

Algunos de los procedimientos útiles para la preparación de los compuestos descritos en este documento pueden requerir protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria o precursores de carboxilo en la Fórmula I). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un especialista en la técnica. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro de la experiencia en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Así pues, por ejemplo, en una secuencia de reacción alternativa, el compuesto deseado de Fórmula I, en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente, puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula VI mediante protección y adición de amina seguido por desprotección. Así pues, el compuesto de Fórmula VI en la que R^1, R^2, X, Y y Z son como se han definido anteriormente, experimenta una reducción de azida. Típicamente, la reducción

se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula VI con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C. Después de la reducción, se protege el resto de amina (P^1).

Preferiblemente, la amina se protege con un grupo terc-butoxicarbonilo. La protección se realiza mediante tratamiento de la amina con anhídrido de terc-butoxicarbonilo y una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, en un disolvente anhidro tal como diclorometano, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente cinco horas a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto deseado de Fórmula IV en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y G son como se han definido anteriormente, se prepara a partir del compuesto de Fórmula V y el derivado de bencilamina apropiados (en la que R^3, D y G son como se han

definido anteriormente). Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

Después de la adición de amina, el compuesto deseado de Fórmula I puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula IV protegido mediante una reacción de desprotección catalizada apropiada. Típicamente, el compuesto protegido (por ejemplo, éster de butilo terciario protegido) se trata con un ácido fuerte, preferiblemente ácido trifluoroacético, a una temperatura de 10°C a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente ocho horas, para retirar el resto protector.

De acuerdo con el ESQUEMA de reacción II, los compuestos deseados de Fórmula IA en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente y D es oxi, tio o NH, pueden prepararse mediante la reducción de la azida en el correspondiente compuesto de Fórmula XX. Típicamente, la reducción se realiza mediante la combinación del compuesto de Fórmula XX con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a

la reacción tal como tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C.

El éster de Fórmula XXI (después de la conversión en el ácido) se acopla con la amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado para preparar el compuesto deseado de Fórmula XX. Un agente de acoplamiento adecuado es uno que transforma un ácido carboxílico en una especie reactiva que forma un enlace amida tras la reacción con una amina.

El agente de acoplamiento puede ser un reactivo que efectúa esta condensación en un procedimiento de una etapa cuando se mezcla con el ácido carboxílico y la amina. Son reactivos de acoplamiento ejemplares clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida-hidroxibenzotriazol (EDC/HOBT), diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (HOBT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ) y cianuro de dietilfosforilo. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico,

a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente cuarenta y ocho horas, en presencia de un exceso de amina como base. Los disolventes ejemplares incluyen acetonitrilo, diclorometano, dimetilformamida y cloroformo, o mezclas de los mismos.

El agente de acoplamiento también puede ser un agente que convierte el ácido carboxílico en un intermedio activado que se aísla y/o forma en una primera etapa y se deja reaccionar con la amina en una segunda etapa. Son ejemplos de tales agentes de acoplamiento e intermedios activados el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo para formar el cloruro de ácido, el fluoruro cianúrico para formar un fluoruro de ácido, un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de isobutilo o isopropenilo o anhídrido propanofosfónico (anhídrido del ácido propanofosfónico, PPA) (con una base de amina terciaria) para formar un anhídrido mixto del ácido carboxílico, o carbonildiimidazol para formar un acilimidazol. Si el agente de acoplamiento es cloruro de oxalilo, es ventajoso emplear una pequeña cantidad de dimetilformamida como codisolvente con otro disolvente (tal como diclorometano) para catalizar la formación del cloruro de ácido. Este derivado de ácido activado puede acoplarse mediante mezcla con un exceso de amina en un disolvente apropiado junto con una base apropiada. Las combinaciones de

disolvente/base apropiadas son, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, acetonitrilo o mezclas de los mismos, en presencia de un exceso de amina como base. Otras combinaciones de disolvente/base apropiadas incluyen agua, un alcohol (C_1-C_5) o una mezcla de los mismos junto con un codisolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano y una base tal como hidróxido sódico, potásico o de litio, en una cantidad suficiente como para consumir el ácido liberado en la reacción. El uso de estos agentes de acoplamiento y la selección apropiada de los disolventes y las temperaturas son conocidos por los especialistas en la técnica o pueden determinarse fácilmente a partir de la bibliografía. Estas y otras condiciones ejemplares útiles para el acoplamiento de ácidos carboxílicos se describen en Houben-Weyl, Vol XV, Parte II, E. Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín 1984; y The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross and J. Meienhofer), vols 1-5 (Academic Press, NY 1979-1983).

El compuesto de Fórmula XXI puede convertirse en el correspondiente ácido mediante una desprotección catalizada por ácidos. Típicamente, el compuesto protegido (por ejemplo, éster de butilo terciario protegido) se trata con un ácido fuerte, preferiblemente ácido trifluoroacético, a una temperatura de 10°C a 50°C, preferiblemente a temperatura

ambiente, durante un período de aproximadamente una hora a aproximadamente ocho horas, para formar el correspondiente ácido.

El compuesto deseado de Fórmula XXI en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, D y R es un resto de éster conveniente (alquilo) puede prepararse a partir de los compuestos apropiados de Fórmula XXII en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z y D son como se han descrito anteriormente (típicamente DH representa D como oxi, tio o NH, es decir, antes de la alquilación) mediante una reacción de alquilación. Generalmente, el compuesto de Fórmula XXII se combina con un bromoacetato de alquilo, en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico, en un disolvente aprótico polar tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto de Fórmula XXII en la que R^1, R^2, R^3, X, Y, Z y D son como se han descrito anteriormente, puede prepararse a partir del compuesto apropiado de Fórmula III y el derivado de bencilamina apropiado. Típicamente, la reacción de condensación se realiza en un disolvente polar, tal como etanol, en presencia de una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente trietilamina, a temperaturas elevadas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente

dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

De acuerdo con el ESQUEMA III, los compuestos de Fórmula XXX en la que X e Y son como se han definido anteriormente se preparan a partir de una reacción de glicosilación entre el compuesto apropiado de Fórmula XXXI y una 6-cloro purina sililada. Típicamente, la reacción se cataliza por un ácido de Lewis, preferiblemente triflato de trimetilsililo, en un disolvente inerte a la reacción tal como diclorometano o acetonitrilo, a temperaturas de aproximadamente 30°C a aproximadamente 75°C, típicamente a 60°C, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente seis horas.

Los compuestos deseados de Fórmula XXXI en la que X es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse mediante hidrólisis catalizada por ácido del compuesto apropiado de Fórmula XXXII. Típicamente, el ácido es un ácido mineral fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico, en una mezcla de disolventes próticos de ácido acético y anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 40°C, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

De forma análoga, los compuestos deseados de Fórmula XXXVI en la que Y y X son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto apropiado de Fórmula XXXIII usando las reacciones de glicosidación e hidrólisis

descritas anteriormente.

El compuesto deseado de Fórmula XXXII en la que X es como se ha definido anteriormente, se prepara a partir del compuesto apropiado de Fórmula XXXIII mediante activación del ácido carboxílico, seguido de la reacción con una amina. Típicamente, el compuesto de Fórmula XXXIII puede activarse mediante conversión en un cloruro de ácido mediante, por ejemplo, tratamiento con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico no polar, preferiblemente diclorometano con una cantidad catalítica de dimetil formamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C, con calentamiento a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente ocho horas. Después, el cloruro de ácido se trata con un exceso de la amina apropiada a una temperatura de 0°C a aproximadamente 30°C.

El compuesto deseado de Fórmula XXXIII en la que X es como se ha definido anteriormente, se prepara mediante oxidación del compuesto apropiado de Fórmula XXXIV. Generalmente, el oxidante es tetróxido de rutenio, preparado usando una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio y una cantidad estequiométrica de peryodato sódico en una mezcla disolvente de cloroformo, acetonitrilo y agua. La reacción se realiza convenientemente a la temperatura ambiente durante un período de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto deseado de Fórmula XXXIV en la que X es como se ha definido anteriormente, se prepara a partir del compuesto apropiado de Fórmula XXXV mediante tratamiento con ácido peryódico, que hidroliza el grupo isopropilideno y escinde el glicol para producir el aldehído. La reacción se realiza en disolventes etéreos, típicamente éter dietílico, convenientemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente dos horas a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto deseado de Fórmula XXXV se prepara a partir del correspondiente compuesto de hidroxilo mediante activación del grupo hidroxilo y desplazamiento con ion de azida. Típicamente, la activación se realiza mediante la conversión del grupo hidroxilo en el correspondiente derivado de triflato mediante reacción con anhídrido tríflico en presencia de una base de amina, preferiblemente piridina, a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 0°C, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente dos horas. El triflato resultante se trata con una azida de metal alcalino, preferiblemente azida sódica, en un disolvente aprótico polar, preferiblemente dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente veinticuatro horas.

El ESQUEMA IV proporciona procedimientos de preparación para los intermedios de bencilamina de esta invención.

Así pues, las bencilaminas de Fórmula L en las que D, G y R^3 son como se han descrito anteriormente (típicamente DH representa D como oxi, tio o NH, es decir, antes de la alquilación) se preparan, por ejemplo, por uno de tres procedimientos. En el primer procedimiento, la imida de Fórmula LII se prepara a partir del correspondiente compuesto aromático de Fórmula LI mediante una reacción de imidoalquilación. Así pues, el compuesto de Fórmula LI apropiado se trata con N-clorometilftalimida y un catalizador ácido o ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, en un disolvente inerte a la reacción aprótico, tal como THF, a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C.

Los compuestos resultantes de Fórmula LII se alquilan para preparar el correspondiente compuesto de Fórmula L mediante combinación con el agente de alquilación apropiado en un disolvente aprótico polar tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro horas. Como alternativa, la alquilación puede realizarse en condiciones de Mitsunobu usando un alcohol apropiado, trifenilfosfina o azodicarboxilato de dietilo en un disolvente inerte, preferiblemente THF a temperatura

ambiente, durante un período de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente veinticuatro horas.

La ftalimida resultante de Fórmula LIX se desprotege mediante tratamiento con hidrato de hidrazina en un disolvente prótico, tal como etanol, a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 50°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente seis horas. Como alternativa, la desprotección puede realizarse primero mediante la reducción de la imida con un agente de hidruro reductor, preferiblemente borohidruro sódico, seguido de calentamiento con ácido acético a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente diez a aproximadamente veinticuatro horas.

Como alternativa, la bencilamina de Fórmula L puede prepararse a partir de la siguiente secuencia de reacción. Los compuestos de Fórmula LV se preparan a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula LIII a través de un procedimiento de alquilación de dos etapas seguido por reducción con hidruro metálico. Los compuestos de Fórmula LV también pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula LIV mediante tratamiento con un ácido borónico, preferiblemente ácido fenilborónico, y formaldehído, y un catalizador ácido tal como ácido propiónico, en un disolvente aprótico tal como benceno a una

temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas.

El compuesto de Fórmula LVI en la que D, G y R^3 son como se han descrito anteriormente, puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de Fórmula LV. Generalmente, el alcohol bencílico LV se trata con difenilfosforil azida y una base, preferiblemente una base de amina fuerte tal como diazobicicloundecano (DBU), en un disolvente aprótico, preferiblemente tolueno, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas.

La azida resultante puede reducirse para preparar el compuesto de Fórmula L. En general, la reducción se realiza mediante el tratamiento de la azida de Fórmula LVI apropiada con un catalizador de hidrogenación, preferiblemente un catalizador de paladio, más preferiblemente Pd al 10% sobre carbono, en un disolvente inerte a la reacción tal como un disolvente alcohólico, preferiblemente etanol. El recipiente de reacción se pone en una atmósfera de gas hidrógeno, preferiblemente a una presión de 103,42 kPa a 344,73 kPa, convenientemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente treinta minutos a aproximadamente cuatro horas. La reducción de azida también puede realizarse

mediante la combinación de la azida con una trialquil o triaril fosfina, preferiblemente trifenil fosfina, en un disolvente inerte a la reacción tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 65°C, típicamente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente media hora a aproximadamente dos horas. Después, la reacción se trata con una base, preferiblemente una base de amina, más preferiblemente hidróxido amónico, durante un período de aproximadamente seis horas a aproximadamente cuarenta y ocho horas.

Un tercer procedimiento para la síntesis de compuestos de Fórmula L es a partir de los nitrilos de Fórmula LVII por hidrogenación catalítica o reducción con hidruro metálico. En general, la hidrogenación catalítica se realiza mediante el tratamiento del compuesto apropiado de Fórmula LVII con un catalizador de hidrogenación, preferiblemente níquel Raney, en un disolvente inerte a la reacción tal como un disolvente alcohólico, preferiblemente etanol que contiene una solución acuosa de hidróxido amónico a aproximadamente un 1%. El recipiente de reacción se pone en una atmósfera de gas hidrógeno, preferiblemente a una presión de 103,42-344,73 kPa, convenientemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente cuatro horas. Como alternativa, la reducción puede realizarse usando un agente reductor de hidruro metálico,

preferiblemente hidruro de litio y aluminio, en un disolvente etéreo, preferiblemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente una a aproximadamente seis horas. Los compuestos de Fórmula LVII se preparan mediante alquilación de los correspondientes compuestos de Fórmula LVIII por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, y como se describe para los compuestos de Fórmula LIX.

Los materiales de partida y reactivos para los compuestos descritos anteriormente se pueden adquirir fácilmente o pueden sintetizarse fácilmente por los especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánicas. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en este documento están relacionados o son derivados de compuestos encontrados en la naturaleza, en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y, por consiguiente, muchos de tales compuestos están disponibles en el mercado, se presentan en la bibliografía o pueden prepararse fácilmente a partir de otras sustancias disponibles comúnmente por procedimientos que se informan en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de esta invención tienen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas

diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos conocidos per se, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos tales isómeros, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de esta invención. Además, algunos de los compuestos de esta invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

Los especialistas en la técnica reconocerán que los compuestos de Fórmula I pueden existir en diversas formas tautoméricas. Todas tales formas tautoméricas se consideran parte de esta invención. Además, por ejemplo, en esta invención se incluyen todas las formas enol-ceto de los compuestos de Fórmula I.

Algunos compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Todos los compuestos de esta invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas tales sales,

incluyendo las di-sales, están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse por procedimientos convencionales. Por ejemplo, simplemente pueden prepararse poniendo en contacto las entidades ácidas o básicas en un medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado.

Además, cuando los compuestos de esta invención forman metabolitos, hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la invención.

Junto con los compuestos de esta invención, pueden usarse otros agentes cariovasculares (por ejemplo, agentes que tienen un efecto cardiovascular) conocidos por los especialistas en la técnica, tales como los descritos anteriormente en el Resumen.

En el tratamiento con terapia de combinación, se administran a mamíferos (por ejemplo, hombres o mujeres) tanto los compuestos de esta invención como las otras terapias de fármacos mediante procedimientos convencionales.

Cualquier inhibidor de NHE-1 puede usarse como segundo compuesto (agente activo) de esta invención para terapias de combinación. El término inhibidor de NHE-1 se refiere a compuestos que inhiben el sistema de transporte de

intercambio sodio/protón (Na+/H+) y que, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades causadas o agravadas por la aceleración del sistema de transporte de intercambio sodio/protón (Na+/H+). Tal inhibición se determina fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales tales como los descritos más adelante en este documento y en ensayos preclínicos de cardioprotección convencionales [véase el ensayo in vivo en Klein, H. y col., Circulation 92:912-917 (1995); el ensayo de corazón aislado en Scholz, W. y col., Cardiovascular Research 29:260-268 (1995); el ensayo antiarrítmico en Yasutake M. y col., Am. J. Physiol., 36:H2430-H2440 (1994); el ensayo de RMN en Kolke y col., J. Thorac. Cardiovascular. Surg. 112: 765-775 (1996)]. Más adelante se describen y citan una diversidad de inhibidores de NHE-1, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de NHE-1 tales como los descritos en el documento WO99/43663 publicado el 2 de septiembre de 1999. Por consiguiente, los ejemplos de inhibidores de NHE-1 útiles en las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen: [1-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-7-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-isoquinolil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

1-(5-quinolinil)-5-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-butil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-propil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,5-diclorofenil)-5-ciclopropil-*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluoro-6-trifuorometilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina; y

sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Puede usarse cualquier inhibidor de la aldosa reductasa como segundo compuesto (agente activo) de esta invención para

terapias de combinación. El término inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, catalizada por la enzima aldosa reductasa. Tal inhibición se determina fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (J. Malone, Diabetes, 29:861-864, 1980. "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A continuación se describen y citan una diversidad de inhibidores de la aldosa reductasa, sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la aldosa reductasa. Las descripciones de las patentes de Estados Unidos indicadas más adelante se incorporan en este documento por referencia. Además, cuando es aplicable, se presentan entre paréntesis los nombres químicos USAN comunes u otras designaciones, junto con la referencia a la bibliografía de patentes apropiada que describe el compuesto.

La actividad de un inhibidor de la aldosa reductasa en un tejido puede determinarse ensayando la cantidad de inhibidor de aldosa reductasa que se requiere para reducir el sorbitol en el tejido (es decir, mediante la inhibición de la producción de sorbitol después del bloqueo de la aldosa reductasa) o para reducir la fructosa en el tejido (mediante la inhibición de la producción de sorbitol después del bloqueo de la aldosa reductasa y, por consiguiente, la producción de fructosa). Aunque no se desea limitación por

ninguna teoría o mecanismo particular, se cree que un inhibidor de la aldosa reductasa, mediante la inhibición de la aldosa reductasa, previene o reduce las lesiones isquémicas o hipóxicas como se describe más adelante.

Por consiguiente, los ejemplos de los inhibidores de la aldosa reductasa útiles en las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen:

1. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinoacético (ponalrestat, documento US 4.251.528);

2. N[[(5-trifluorometil)-6-metoxi-1-naftalenil]tioxometil}-N-metilglicina (tolrestat, documento US 4.600.724);

3. ácido5-[(Z,E)-β-metilcinamilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidenoacético (epalrestat, documentos US 4.464.382, US 4.791.126 y US 4.831.045);

4. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolinoacético (zenarestat, documentos US 4.734.419 y 4.883.800);

5. ácido2R,4R-6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metilcroman-4-acético (documento US 4.883.410);

6. ácido 2R,4R-6,7-dicloro-6-fluoro-4-hidroxi-2-metilcroman-4-acético (documento US 4.883.410);

7. ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético (documento US 4.771.050);

8. ácido 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-

benzotiazolil)metil]-2H-1,4-benzotiazina-2-acético(SPR-210, documento U.S. 5.252.572);

9. N-[3,5-dimetil-4-[(nitrometil)sulfonil]fenil]-2-metil-bencenoacetamida (ZD5522, documentos U.S. 5.270.342 y U.S. 5.430.060);

10. (S)-6-fluoroespiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2,5'-diona (sorbinil, documento US 4.130.714);

11. d-2-metil-6-fluoro-espiro(croman-4',4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documento US 4.540.704);

12. 2-fluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documento US 4.438.272);

13. 2,7-di-fluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documentos US 4.436.745 y US 4.438.272);

14. 2,7-di-fluoro-5-metoxi-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (documentos US 4.436.745 y US 4.438.272);

15. 7-fluoro-espiro(5H-indenol[1,2-b]piridina-5,3'-pirrolidina)-2,5'-diona (documentos US 4.436.745 y US 4.438.272);

16. d-cis-6'-cloro-2',3'-dihidro-2'-metil-espiro-(imidazolidina-4,4',4'-H-pirano(2,3-b)piridina)-2,5-diona (documento US 4.980.357);

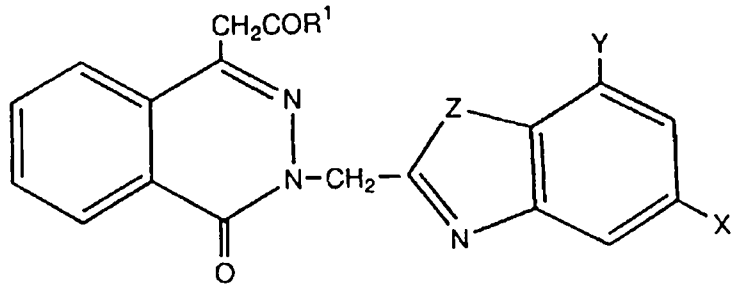
17. espiro[imidazolidina-4,5'(6H)-quinolina]-2,5-diona-3'-cloro-7',8'-dihidro-7'-metil-(5'-cis) (documento US

5.066.659);

18. (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro(croman-4,4'-imidazolidina)-2-carboxamida (documento US 5.447.946); y

19. 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoroespiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (ARI-509, documento US 5.037.831).

Otros inhibidores de la aldosa reductasa incluyen compuestos que tienen la fórmula IB



IB

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

Z es O o S;

R_1 es hidroxi o un grupo capaz de retirarse <u>in vivo</u> para producir un compuesto de fórmula IB en la que R^1 es OH; y

X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, trifluorometilo, fluoro y cloro.

Un subgrupo preferido dentro del grupo anterior de inhibidores de la aldosa reductasa incluye los compuestos con los números 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 y 17 y los siguientes compuestos de Fórmula IB:

20. ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzotiazol-2-

ilmetil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=F; Y=H];

21. ácido 3-(5,7-difluorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=F];

22. ácido 3-(5-clorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Cl; Y=H];

23. ácido 3-(5,7-diclorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=Cl];

24. ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-ilmetil)ftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=CF_3; Y=H];

25. ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzoxazol-2-ilmetil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R^1=hidroxi; X=F; Y=H];

26. ácido 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=F];

27. ácido3-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Cl; Y=H];

28. ácido 3-(5,7-diclorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R^1=hidroxi; X=Y=Cl]; y

29. zopolrestat; ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazinoacético, [R^1=hidroxi; X=trifluorometilo; Y=H].

En los compuestos 20-23 y 29, Z es S. En los compuestos 24-28, Z es O.

Del subgrupo anterior, los compuestos 20-29 son más preferidos, siendo el 29 especialmente preferido.

Un inhibidor de la aldosa reductasa especialmente preferido es el ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-1-ftalazinoacético.

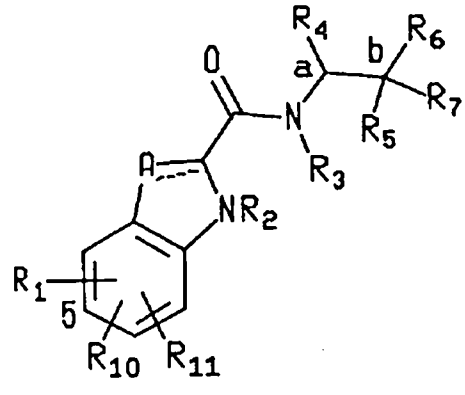
Los compuestos inhibidores de la aldosa reductasa de esta invención se pueden adquirir fácilmente o pueden sintetizarse fácilmente por los especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica, particularmente en vista de las descripciones de las memorias descriptivas de patentes oportunas.

Puede usarse una cantidad del inhibidor de la aldosa reductasa de esta invención que sea eficaz para las actividades de esta invención. Típicamente, una dosis eficaz para los inhibidores de la aldosa reductasa para las composiciones de combinación, procedimientos y estuches de esta invención está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día en una sola dosis o en dosis divididas, preferiblemente de 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día en una sola dosis o en dosis divididas.

Como segundo compuesto de esta invención, puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa. El término inhibidor de la glucógeno fosforilasa se refiere a cualquier sustancia o agente, o cualquier combinación de sustancias y/o agentes que reduzca, retrase o elimine la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa. La acción enzimática de la glucógeno fosforilasa conocida actualmente es la degradación

de glucógeno, mediante catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico para producir glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo menos que la macromolécula de glucógeno original (dirección de avance de la glucogenolisis). Tales acciones se determinan fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, como se describe más adelante). Se incluyen varios de estos compuestos en las siguientes solicitudes de patentes internacionales publicadas: publicación de la solicitud PCT WO 96/39384 y WO 96/39385. Sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la glucógeno fosforilasa útiles en las combinaciones, procedimientos y estuches de esta invención.

Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa preferidos incluyen compuestos que tienen la Fórmula IC



Fórmula IC

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos

en la que

la línea de trazos (---) es un enlace opcional;

A es -C(H)=, -C((alquilo (C_1-C_4))= o -C(halo)= cuando la línea de trazos (---) es un enlace, o A es metileno o -CH(alquilo (C_1-C_4))- cuando la línea de trazos (---) no es un enlace;

cada uno de R_1, R_{10} o R_{11} es independientemente H, halo, 4-, 6- ó 7-nitro, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R_2 es H;

R_3 es H o alquilo (C_1-C_5);

R_4 es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilhidroxi-alquilo (C_1-C_4), fenil-alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), tien-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4) o fur-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4), estando dichos anillos R_4 independientemente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, amino o ciano; o

R_4 es pirid-2-, -3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), tiazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), imidazol-1-, -2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirrol-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4), oxazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isoxazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isotiazol-

3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), piridazin-3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), pirimidin-2-, -4-, -5- ó -6-il-alquilo (C_1-C_4), pirazin-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4) o 1,3,5-triazin-2-il-alquilo (C_1-C_4), estando dichos heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino o hidroxi, y estando dichos mono- o di-sustituyentes unidos a carbono;

R_5 es H, hidroxi, fluoro, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5), alcanoílo (C_1-C_6), amino-alcoxi (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino-alcoxi (C_1-C_4), carboxi-alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_5)-carbonil-alcoxi (C_1-C_4), benciloxicarbonil-alcoxi (C_1-C_4) o carboniloxi, presentando dicho carboniloxi un enlace carbono-carbono con fenilo, tiazolilo, imidazolilo, 1H-indolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo, y estando dichos anillos R_5 anteriores opcionalmente monosustituidos con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, amino o trifluorometilo y estando dichos sustituyentes unidos a carbono;

R_7 es H, fluoro o alquilo (C_1-C_5); o

R_5 y R_7 pueden tomarse conjuntamente para ser oxo;

R_6 es carboxi, alcoxi (C_1-C_8)-carbonilo, $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$,

en la que

R_8 es H, alquilo (C_1-C_3), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3); y

R_9 es H, alquilo (C_1-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), metileno-alquilo (C_1-C_8) perfluorado, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo, estando dichos anillos R_5 anteriores unidos a carbono-nitrógeno; o

R_9 es alquilo (C_1-C_5) mono-, di- o tri-sustituido, siendo dichos sustituyentes independientemente H, hidroxi, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino; o

R_9 es alquilo (C_1-C_5) mono- o di-sustituido, siendo dichos sustituyentes independientemente fenilo, piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo.

estando los anillos R_9 no aromáticos que contienen nitrógeno opcionalmente mono-sustituidos en nitrógeno con alquilo (C_1-C_6), bencilo, benzoílo o alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, y estando los anillos R_9 opcionalmente mono-sustituidos en carbono con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, amino o mono-N- y di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, con la

condición de que no se incluya ningún carbono cuaternizado y no haya ningún enlace nitrógeno-oxígeno, nitrógeno-nitrógeno o nitrógeno-halo;

R_{12} es piperazin-1-ilo, 4-alquil (C_1-C_4)-piperazin-1-ilo, 4-formilpiperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolino, tiazolidin-3-ilo, 1-oxo-tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxo-tiazolidin-3-ilo, 2-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilpirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo o 2(R)-hidroximetilpirrolidin-1-ilo; o

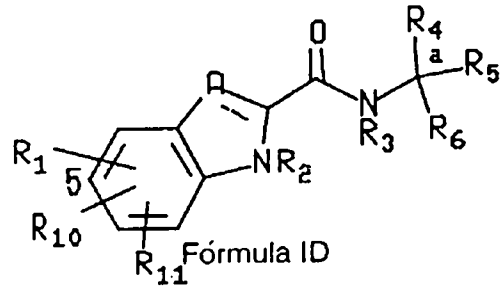
R_{12} es oxazetidin-2-ilo 3- y/o 4-mono-o di-sustituido, oxazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono- o di-sustituido, tiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono o di-sustituido, 1-oxotiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono- o di-sustituido, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5- mono- o di-sustituido, pirrolidin-1-ilo 3- y/o 4-mono- o di-sustituido, piperidin-1-ilo 3-, 4- y/o 5- mono-, di- o tri-sustituido, piperazin-1-ilo 3-, 4- y/o 5- mono-, di- o tri-sustituido, azetidin-1-ilo 3-sustituido, 1,2-oxazinan-2-ilo 4- y/o 5- mono- o di-sustituido, pirazolidin-1-ilo 3- y/o 4-mono- o di-sustituido, isoxazolidin-2-ilo 4- y/o 5- mono- o di-sustituido, o isotiazolidin-2-ilo 4- y/o 5- mono- y/o di-sustituido, siendo dichos sustituyentes R_{12} independientemente H, halo, alquilo (C_1-C_5), hidroxi, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, formilo, oxo, hidroxiimino, alcoxi (C_1-C_5), carboxi, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoílo, alcoxi

(C_1-C_4)-imino, alcoxi (C_1-C_4)-metoxi, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, carboxi-alquilo (C_1-C_5) o hidroxi-alquilo (C_1-C_5);

con la condición de que si R_4 es H, metilo, etilo o n-propilo, R_5 es OH;

con la condición de que si R_5 y R_7 son H, entonces R_4 no es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3) y R_6 es $C(O)NR_8R_9$, $C(O)R_{12}$ o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo.

Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa preferidos incluyen compuestos que tienen la Fórmula ID



Fórmula ID

y las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos

en la que

la línea de trazos (---) es un enlace opcional;

A es -C(H)=, -C((alquilo (C_1-C_4)))=, -C(halo)= o -N=, cuando la línea de trazos (---) es un enlace, o A es metileno o -CH(alquilo (C_1-C_4))- cuando la línea de trazos (---) no es un enlace;

cada uno de R_1, R_{10} o R_{11} es independientemente H, halo,

ciano 4-, 6- ó 7-nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R_2 es H;

R_3 es H o alquilo (C_1-C_5);

R_4 es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxi-alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_1-C_3), fenil-alquilo (C_1-C_4), fenilhidroxi-alquilo (C_1-C_4), (fenil)(alcoxi (C_1-C_4))-alquilo (C_1-C_4), tien-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4) o fur-2- o -3-il-alquilo (C_1-C_4), estando dichos anillos R_4 independientemente mono-, di- o tri-sustituidos en carbono con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxi, amino, ciano o 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; o

R_4 es pirid-2-, -3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), tiazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), imidazol-1-, -2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirrol-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4), oxazol-2-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), pirazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isoxazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), isotiazol-3-, -4- ó -5-il-alquilo (C_1-C_4), piridazin-3- ó -4-il-alquilo (C_1-C_4), pirimidin-2-, -4-, -5- ó -6-il-alquilo (C_1-C_4), pirazin-2- ó -3-il-alquilo (C_1-C_4), 1,3,5-triazin-2-il-alquilo (C_1-C_4) o indol-2-alquilo (C_1-C_4), estando dichos heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino, hidroxi o ciano, y estando dichos sustituyentes unidos a carbono; o

R_4 es R_{15}-carboniloximetilo, siendo dicho R_{15} fenilo, tiazolilo, imidazolilo, 1H-indolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo y estando dichos anillos R_{15} anteriores opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con halo, amino, hidroxi, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o trifluorometilo y estando dichos mono o di-sustituyentes unidos a carbono;

R_5 es H;

R_6 es carboxi, alcoxi (C_1-C_8)-carbonilo, benciloxicarbonilo, $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$,

en los que

R_8 es H, alquilo (C_1-C_6), ciclo-alquilo (C_3-C_6), ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_8); y

R_9 es H, ciclo-alquilo (C_3-C_8), ciclo-alquil (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_5), ciclo-alquenilo (C_4-C_7), ciclo-alquil (C_3-C_7)-alcoxi (C_1-C_5), ciclo-alquil (C_3-C_7)-oxi, hidroxi, metileno-alquilo (C_1-C_8) perfluorado, fenilo o un heterociclo, siendo dicho heterociclo piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, tiocromanilo o tetrahidrobenzotiazolilo, presentando dichos anillos

heterocíclicos enlaces carbono-nitrógeno; o

R_9 es alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8), estando dicho alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente monosustituido con ciclo-alquen (C_4-C_7)-1-ilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo o indolilo, y estando opcionalmente dicho alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8) adicional e independientemente mono- o di-sustituido con halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_5), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, ciano, carboxi o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo; y

estando los anillos R_9 opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente en carbono con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxi, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), amino-alquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, ciano, carboxi, alcoxi (C_1-C_5)-carbonilo, carbamoílo, formilo o trifluorometilo y pudiendo estar adicionalmente dichos anillos R_9 opcionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con alquilo (C_1-C_5) o halo;

con la condición de que no esté incluido ningún nitrógeno cuaternizado en ningún heterociclo R_9;

R_{12} es morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tiazolidin-3-ilo, 1-oxotiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, pirazolidin-1-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, 1,2-oxazetidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinol-1-ilo,2,3-dihidro-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]-tiazina-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilo, 3,4-dihidro-benzo[c][1,2]oxazin-1-ilo, 1,4-dihidro-benzo[d][1,2]oxazin-3-ilo, 3,4-dihidro-benzo[e][1,2]-oxazin-2-ilo, 3H-benzo[d]isoxazol-2-ilo, 3H-benzo[c]isoxazol-1-ilo o azepan-1-ilo,

estando dichos anillos R_{12} opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5), hidroxi, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-amino, formilo, carboxi, carbamoílo, mono-N o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-carbamoílo, alcoxi (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_5)-carbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxi (C_1-C_5)-carbonil-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, carboxi-alquilo (C_1-C_5), carbamoil-alquilo (C_1-C_5), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_5)-carbamoil-alquilo (C_1-C_5), hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), amino-alquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino-alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxiimino o alcoxi (C_1-C_6)-imino, y donde no más de

dos sustituyentes se seleccionan entre oxo, hidroxiimino o alcoxi (C_1-C_6)-imino, y oxo, hidroxiimino o alcoxi (C_1-C_6)-imino no están en un carbono no aromático; y

estando dichos anillos R_{12} opcional y adicionalmente mono- o di-sustituidos independientemente con alquilo (C_1-C_5) o halo;

con la condición de que cuando R_6 es alcoxi (C_1-C_5)-carbonilo o benciloxicarbonilo, entonces R_1 es 5-halo, 5-alquilo (C_1-C_4) o 5-ciano y R_4 es (fenil)(hidroxi)alquilo (C_1-C_4), (fenil)(alcoxi (C_1-C_4))alquilo (C_1-C_4), hidroximetilo o Ar-alquilo (C_1-C_2), en el que Ar es tien-2- o -3-ilo, fur-2- o -3-ilo o fenilo, estando dicho Ar opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con halo; con la condición de que cuando R_4 es bencilo y R_5 es metilo, R_{12} no es 4-hidroxi-piperidin-1-ilo o cuando R_4 es bencilo y R_5 es metilo, R_6 no es $C(O)N(CH_3)_2$;

con la condición de que cuando R_1 y R_{10} y R_{11} son H, R_4 no es imidazol-4-ilmetilo, 2-feniletilo o 2-hidroxi-2-feniletilo;

con la condición de que cuando tanto R_8 como R_9 son n-pentilo, R_1 es 5-cloro, 5-bromo, 5-ciano, 5-alquilo (C_1-C_5), 5-alcoxi (C_1-C_5) o trifluorometilo;

con la condición de que cuando R_{12} es 3,4-dihidroisoquinol-2-ilo, dicho 3,4-dihidroisoquinol-2-ilo no esta sustituido con carboxi-alquilo (C_1-C_4);

con la condición de que cuando R_8 es H y R_9 es alquilo (C_1-C_6), R_9 no está sustituido con carboxi o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo en el carbono que está unido al átomo de nitrógeno N de NHR_9; y

con la condición de que cuando R_6 es carboxi y R_1, R_{10}, R_{11} y R_5 son H, entonces R_4 no es bencilo, H, (fenil)(hidroxi)metilo, metilo, etilo o n-propilo.

En general, una dosis eficaz para las composiciones de combinación farmacológicas de esta invención, por ejemplo, para las actividades de reducción de las lesiones isquémicas de las combinaciones que contienen el compuesto inhibidor de la glucógeno fosforilasa de esta invención, está en el intervalo de 0,005 a 50 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 25 mg/kg/día y, más preferiblemente, de 0,1 a 15 mg/kg/día.

Como segundo compuesto de esta invención puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa. El término inhibidores de la glucógeno fosforilasa se refiere a cualquier sustancia o agente, o cualquier combinación de sustancias y/o agentes, que reduzca, retrase o elimine la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa. La acción enzimática conocida actualmente de la glucógeno fosforilasa es la degradación del glucógeno mediante la catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico para producir glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo

menos que la macromolécula de glucógeno original (dirección de avance de la glucogenolisis). Tales acciones se determinan fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, como se describen más adelante). En las siguientes solicitudes de patentes internacionales publicadas se incluyen varios de estos compuestos: publicación de la solicitud PCT WO 96/39384 y WO96/39385. Sin embargo, los especialistas en la técnica conocerán otros inhibidores de la glucógeno fosforilasa.

Como segundo compuesto de esta invención puede usarse cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa. Tales compuestos inhiben la formación de sorbitol deshidrogenasa. Tales acciones se determinan fácilmente por los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, como se describe más adelante). Los especialistas en la técnica conocerán una diversidad de estos compuestos (por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5.728.704).

Los compuestos de la presente invención imitan farmacológicamente los efectos cardioprotectores del preacondicionamiento isquémico mediante la activación de los receptores de adenosina A-3 y, por lo tanto, son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades causadas o agravadas por isquemia o hipoxia, o isquemia/reperfusión, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares [por ejemplo, arteriosclerosis, arritmia

(por ejemplo, arritmia isquémica, arritmia debida a un infarto de miocardio, paro de miocardio, disfunción de miocardio, arritmia después de PTCA o después de una trombolisis, etc.), angina de pecho, hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda, hipertrofia cardíaca, etc.), reestenosis después de PTCA, PTCI, choque (por ejemplo, choque hemorrágico, choque producido por endotoxinas, etc.)], enfermedades renales (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatía diabética, insuficiencia renal isquémica aguda, etc.) trastornos de órganos asociados con isquemia o reperfusión isquémica [(por ejemplo, trastornos asociados con reperfusión isquémica del músculo cardíaco, insuficiencia renal aguda o trastornos inducidos por un tratamiento quirúrgico tal como cirujías de injerto de by-pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, trasplante de órganos, cirujías no cardíacas o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA)], enfermedades cerebrovasculares (por ejemplo, ataque isquémico, ataque hemorrágico, etc.), trastornos de isquemia cerebral (por ejemplo, trastornos asociados con un infarto cerebral, trastornos causados después de una apoplejía cerebral como secuelas, o edema cerebral. Los compuestos de esta invención también pueden usarse como agentes para la protección del miocardio durante cirujías de injerto de by-

pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), PTCI, trasplante de órganos o cirujías no cardíacas.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención pueden usarse como agentes para la protección del miocardio antes, durante o después de cirujías de injerto de by-pass en las arterias coronarias (CABG), cirujías vasculares, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), PTCI, trasplante de órganos o cirujías no cardíacas.

Preferiblemente, los compuestos de esta invención pueden usarse como agentes para la protección del miocardio en pacientes que presentan problemas de isquemia cardíaca (síndromes coronarios agudos, por ejemplo, infarto de miocardio o angina inestable) o de isquemia cerebral (por ejemplo, apoplejía).

Preferiblemente, los compuestos de esta invención pueden usarse como agentes para la protección crónica del miocardio en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria diagnosticada (por ejemplo, con un infarto de miocardio o angina inestable previos) o pacientes que tienen un alto riesgo de infarto de miocardio (por ejemplo, mayores de 65 años y con dos o más factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria).

Por consiguiente, los compuestos de esta invención reducen la mortalidad.

La utilidad de los compuestos de la presente invención

como agentes médicos en el tratamiento de enfermedades, tales como las detalladas en este documento en los mamíferos (por ejemplo, los seres humanos), por ejemplo, la protección del miocardio durante una cirugía o la protección del miocardio en pacientes que presentan un problema de isquemia cardíaca o cerebral en curso o problemas de hipoxia, o la cardioprotección crónica en pacientes a los que se les ha diagnosticado una enfermedad cardíaca coronaria o en riesgo de una enfermedad cardíaca coronaria, disfunción cardíaca o paro de miocardio, se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos preclínicos convencionales de cardioprotección [véase el ensayo in vivo en Klein, H. y col., Circulation 92:912-917 (1995); el ensayo en corazón aislado en Tracey, W. R. y col., Cardiovascular Research 33:410-415 (1997); el ensayo antiarrítmico en Yasutake M. y col., Am. J. Physiol., 36: H2430-H2440 (1994); el ensayo de RMN en Kolke y col., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112: 765-775 (1996)] y los ensayos adicionales in vitro e in vivo descritos más adelante. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que pueden compararse las actividades de los compuestos de esta invención con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en los mamíferos, incluyendo los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

Ensayos en Receptores Humanos de Adenosina A1 y A3

Materiales

Los ADNc de receptores humanos de adenosina A_1 y A_3 de longitud completa, subclonados en el vector de expresión eucariota pRcCMV (Invitrogen), se adquirieron en The Garvan Institute, Sydney, Australia. Las células de ovario de hámster chino (CHO-K1) se obtuvieron en la American Type Culture Collection (Rockville, MD, USA). Los medios de cultivo DMEM y DMEM/F12 y el suero de ternero fetal se obtuvieron de Gibco-BRL (Grand Island, NY, USA). El agonista del receptor de adenosina A1/A3 N6-(4-amino-3-[125I]yodobencil)adenosina (^{125}I-ABA) se preparó por New England Nuclear (Boston, MA, USA). La adenosina desaminasa (ADA) se obtuvo de Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN, USA). El inhibidor de la fosfodiesterasa RO-20-1724 se obtuvo de Research Biochemicals International (Matick, MA, USA).

Expresión de Receptores Humanos de Adenosina A1 y A3

Para los estudios de expresión estable, se transfectan plásmidos de expresión de receptores de adenosina A_1 y A_3 (20 μg) en células CHO-K1, o en células HEK 293s, respectivamente, cultivadas en DMEM/F12 (CHO) o DMEM (HEK 293s), con un 10% de medio de suero de ternero fetal, usando un estuche de transfección de células de mamífero con fosfato cálcico (5 Prime-3 Prime). Los transfectantes estables se obtienen mediante selección en medio completo que contiene

500 μg/ml de (CHO) o 700 μg/ml (HEK 293s) de neomicina activa (G418) y se seleccionan con respecto a la expresión mediante la unión de [^{125}I]-ABA.

Preparación del Receptor de Membrana

Se recogen células que expresan de forma estable los receptores humanos A_1 o A_3 mediante centrifugación a 300 x g durante 5 minutos, el sobrenadante se desecha y el sedimento celular se resuspende en tampón celular que consta de (mmoles/l): HEPES (10), $MgCl_2$ (5), PMSF (0,1), bacitracina (100 μg/ml), leupeptina (10 μg/ml), ADNasa I (100 μg/ml) y ADA (2 U/ml), pH 7,4. Se preparan membranas celulares en bruto mediante aspiración repetida a través de una aguja de calibre 21, se recogen por centrifugación a 60.000 x g durante 10 minutos y se almacenan en tampón celular a -80°C.

Estimación de las Constantes de Afinidad de Unión del Compuesto (K_i)

Se resuspenden membranas con receptores en tampón de incubación que consta de (mmoles/l): HEPES (10), EDTA (1), $MgCl_2$ (5), pH 7,4. Las reacciones de unión (10-20 μg de proteína de membrana) se realizan durante una hora a temperatura ambiente en 250 μl de tampón de incubación que contiene ^{125}I-ABA 0,1 nM (2200 Ci/mmol) y concentraciones crecientes de compuesto (0,1 nM - 30 μM). La reacción se interrumpe mediante filtración rápida con PBS enfriada con hielo, a través de filtros de fibra de vidrio (humedecidos

previamente en polietilenimina al 0,6%) usando un recolector Tomtec de 96 pocillos (Orange, CT, USA). Los filtros se cuentan en un contador de centelleo líquido Wallac Microbeta (Gaithersberg, MD, USA). La unión no específica se determina en presencia de I-ABA 5 μM. Las constantes inhibidoras del compuesto (K_i) se calculan ajustando los datos de unión mediante un análisis de regresión de mínimos cuadrados no lineal, a la ecuación: % de inhibición = $100/[1 + (10^C/10^X)^D]$, donde X = log [concentración de fármaco], C (CI_{50}) = log [concentración de fármaco de inhibición al 50%] y D = pendiente de Hill. A la concentración de radioligando usada en el presente estudio (10 veces < K_D), $CI_{50} = K_i$.

Evaluación de Actividad Agonista del Receptor Humano de Adenosina A_3

La actividad agonista de adenosina A3 se evalúa mediante la inhibición del compuesto de los niveles de AMPc estimulados por isoproterenol. Se lavan células HEK293s transfectadas de forma estable con receptores A3 humanos (como se ha descrito anteriormente) con Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) (Sin Ca/Mg) y se separan con EDTA/PBS 1,0 mM. Las células se recogen mediante centrifugación a 300 x g durante 5 minutos y se desecha el sobrenadante. El sedimento celular se dispersa y se resuspende en tampón celular (DMEM/F12 que contiene HEPES 10 mM, RO-20-1724 20 μM y 1 U/ml de ADA). Después de la

preincubación de las células (100.000/pocillo) durante 10 minutos a 37°C, se añade isoproterenol 1 μM, con o sin concentraciones crecientes (0,1 nM - 300 nM) de compuesto de ensayo, y la incubación se continúa durante 10 minutos. Las reacciones se terminan mediante la adición de HCl 1,0 N seguida de centrifugación a 2000 x g durante 10 minutos. Los sobrenadantes de la muestra (10 μl) se retiran y se determinan los niveles de AMPc mediante radioinmunoensayo (New England Nuclear, Boston, MA, USA). Las acumulaciones de AMPc estimulado por isoproterenol basal y de control (pmoles/ml/100.000 células) son rutinariamente 3 y 80, respectivamente. A los datos se ajustan curvas uniformes mediante análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados, a la ecuación: % de AMPc estimulado por isoproterenol = $100/[1 + (10^X/10^C)^D]$, donde X = log [concentración de fármaco], C (CI_{50}) = log [concentración de fármaco a una inhibición del 50%] y D = la pendiente de Hill.

Como información previa, se indica que breves períodos de isquemia de miocardio seguidos de reperfusión de las arterias coronarias protegen al corazón de posteriores isquemias de miocardio graves (Murry y col., Circulation 74:1124-1136, 1986).

Los efectos terapéuticos de los compuestos de esta invención en la prevención de las lesiones del tejido cardíaco debidas a una isquemia pueden demostrarse *in vitro*

de acuerdo con las directrices presentadas en Tracery y col. (Cardiovasc. Res., 33: 410-415, 1997), como se describe específicamente en este documento. La cardioprotección, como se indica por una reducción del miocardio infartado, puede inducirse farmacológicamente usando agonistas de los receptores de adenosina en corazones de conejo aislados y sometidos a perfusión retrógrada como modelo *in vitro* de preacondicionamiento de isquemia de miocardio (Tracery y col. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997)). El ensayo *in vitro* descrito más adelante demuestra que un compuesto de ensayo (es decir, un compuesto como los reivindicados en este documento) también puede inducir farmacológicamente cardioprotección, es decir, reducir el tamaño del infarto de miocardio, cuando se administra a un corazón aislado de conejo. Los efectos del compuesto de ensayo se comparan con el preacondicionamiento isquémico. La metodología exacta se describe a continuación.

El protocolo usado para estos experimentos sigue de forma exacta el descrito por Tracery y col. (Cardiovasc. Res., 33:410-415, 1997). Se anestesian conejos blancos New Zealand (3-4 kg) macho con pentobarbital sódico (30 mg/kg, i.v.). Después de conseguir una anestesia profunda (determinada por la ausencia de reflejo de parpadeo ocular) el animal se intuba y se ventila con O_2 al 100% usando un ventilador de presión positiva. Se realiza una toracotomía

izquierda, se expone el corazón y se pone un lazo (seda 2-0) holgadamente alrededor de la ramificación prominente de la arteria coronaria izquierda, aproximadamente a 2/3 de la distancia del ápice del corazón. El corazón se saca del pecho y se monta rápidamente (< 30 segundos) en un aparato Langendorff. El corazón se somete a perfusión retrógrada de una forma no recirculante con una solución de Krebs modificada (NaCl 118,5 mM, KCl 4,7 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, $NaHCO_3$ 24,8 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM y glucosa 10 mM), a una presión constante de 80 mm de Hg y a una temperatura de 37°C. El pH del perfundido se mantiene a 7,4-7,5 burbujeando un 95% de O_2/5% de CO_2. La temperatura del corazón se controla rigurosamente usando depósitos calentados para la solución fisiológica y camisas calefactoras de agua alrededor del tubo de perfusión y del corazón aislado. El ritmo cardíaco y las presiones del ventrículo izquierdo se determinan mediante un globo de látex que se inserta en el ventrículo izquierdo y se conecta mediante un tubo de acero inoxidable a un transductor de presión. El globo intraventricular se infla para proporcionar una presión sistólica de 80-100 mm de Hg y una presión diastólica ≤ 10 mm de Hg. El flujo coronario total también se controla de forma continua usando una sonda de flujo en línea y se normaliza para el peso cardíaco.

El corazón se deja equilibrar durante 30 minutos, después de lo cual el corazón tiene que mostrar presiones del

ventrículo izquierdo estables dentro de los parámetros indicados anteriormente. Si el ritmo cardíaco se reduce por debajo de 180 latidos por minuto en cualquier momento antes del período de 30 minutos de isquemia regional, el corazón se pone a aproximadamente 200 latidos por minuto durante el resto del experimento. El preacondicionamiento isquémico se induce por un cese total de perfusión cardíaca (isquemia global) durante 5 minutos, seguido de reperfusión durante 10 minutos. La isquemia regional se proporciona apretando el lazo alrededor de la ramificación de la arteria coronaria. Después de la isquemia regional de 30 minutos, se libera el lazo y el corazón se somete a reperfusión durante 120 minutos más.

La cardioprotección farmacológica se induce mediante la infusión del compuesto de ensayo a concentraciones predeterminadas, durante un período de 5 minutos que finaliza 10 minutos antes de la isquemia regional de 30 minutos. Los corazones que reciben los compuestos de ensayo no se someten al período de preacondicionamiento isquémico.

Al final del período de reperfusión de 120 minutos, se aprieta el lazo de la arteria coronaria y se perfunde una suspensión del 0,5% de partículas de sulfato de cadmio y cinc fluorescentes (de 1 a 10 μM) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) a través del corazón; de esta forma se tiñe todo el miocardio, excepto el área en riesgo de infarto (área en

riesgo). El corazón se retira del aparato de Langendorff, se seca con papel secante, se envuelve en papel de aluminio y se almacena durante una noche a -20°C. Al día siguiente, el corazón se corta en secciones transversales de 2 mm desde el ápice a la parte superior de los ventrículos. Los cortes se tiñen con 1% de cloruro de trifenil tetrazolio (TTC) en solución salina tamponada con fosfato durante 20 minutos a 37°C. Como el TTC reacciona con el tejido vivo (que contiene deshidrogenasas dependientes de NAD), la tinción diferencia entre el tejido vivo (teñido de rojo) y el tejido muerto (tejido infartado no teñido). Para cada corte de ventrículo izquierdo se calcula el área infartada (no teñida) y el área en riesgo (sin partículas no fluorescentes) usando un analizador de imágenes precalibrado. Para normalizar las lesiones isquémicas con respecto a las diferencias en el área en riesgo entre corazones, los datos se expresan como la relación del área infartada frente el área con riesgo (%IA/AAR). Todos los datos se expresan como media ± SE y se comparan estadísticamente usando un ensayo no paramétrico Mann-Whitney con una corrección Bonferroni para realizar comparaciones múltiples. Se considera significado $p < 0,05$.

Los resultados del ensayo *in vitro* anterior demuestran que los compuestos de esta invención inducen una cardioprotección significativa con respecto al grupo de control.

Los efectos terapéuticos de los compuestos de esta invención en la prevención de las lesiones en el tejido cardíaco debidas a una isquemia también pueden demostrarse *in vivo* de acuerdo con las directrices presentadas en Liu y col. (Circulation, Vol. 84:350-356, 1991) como se describe específicamente en este documento. El ensayo *in vivo* ensaya la cardioprotección del compuesto de ensayo con respecto al grupo de control que recibe vehículo salino. La cardioprotección, como se indica por una reducción en el miocardio infartado, puede inducirse farmacológicamente usando agonistas del receptor de adenosina administrados por vía intravenosa en conejos intactos anestesiados estudiados como modelo *in vivo* de preacondicionamiento de isquemia de miocardio (Liu y col., Circulation 84: 350-356, 1991). El ensayo *in vivo* ensaya si los compuestos pueden inducir farmacológicamente cardioprotección, es decir, reducir el tamaño del infarto de miocardio, cuando se administran por vía parenteral a conejos intactos anestesiados. Los efectos de los compuestos de esta invención pueden compararse con el preacondicionamiento isquémico. La metodología se describe a continuación. Cirugía: conejos Blancos New Zealand (3-4 kg) macho se anestesian con pentobarbital sódico como una dosis en embolada (30 mg/kg, i.v.) seguido por una infusión (100 mg/kg/h, i.v.) para mantener un plano quirúrgico de anestesia. Se realiza una traqueotomía mediante una incisión

cervical de la línea media ventral y los conejos se ventilan con un 100% de oxígeno usando un ventilador de presión positiva. El ventilador se ajusta para mantener el pH y la pCO_2 dentro de los intervalos fisiológicos. La temperatura corporal se mantiene constante a 38°C usando una capa de calentamiento. Los catéteres se ponen en la vena yugular izquierda para la administración del fármaco y en la arteria carótida izquierda para medir la presión sanguínea. Los corazones después se exponen a través de una toracotomía izquierda y se pone un lazo (seda 00) alrededor de una ramificación prominente de la arteria coronaria izquierda a aproximadamente dos tercios de la distancia desde el ápice del corazón. La isquemia se induce tirando fuerte del lazo. La liberación del lazo permite la reperfusión del área isquémica. La isquemia de miocardio se demuestra por cianosis regional; la reperfusión se demuestra por hiperemia reactiva. Protocolo: Una vez que la presión arterial y el ritmo cardíaco han sido estables durante al menos 120 minutos, se inicia el ensayo. El preacondicionamiento isquémico se induce ocluyendo la arteria coronaria durante 5 minutos seguido por una reperfusión de 10 minutos. El preacondicionamiento farmacológico se induce mediante la infusión del compuesto de ensayo, por ejemplo, durante 5 minutos y dejando 10 minutos antes de otra intervención. Después del preacondicionamiento isquémico, el preacondicionamiento

farmacológico o la ausencia de acondicionamiento (control de vehículo no acondicionado), la arteria se obstruye durante 30 minutos y después se somete a reperfusión durante dos horas para inducir el infarto de miocardio.

Después del período de reperfusión de 2 horas, los corazones se sacan rápidamente, se ponen en un aparato Langendorff y se someten a perfusión durante 1 minuto con solución salina normal calentada a la temperatura corporal (38°C). La sutura de seda usada como lazo después se ata apretadamente para reobstruir la arteria y se infunde una suspensión al 0,5% de partículas de sulfato de cinc y cadmio fluorescentes (1-10 μm) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) con el perfundido para teñir todo el miocardio excepto el área en riesgo (ventrículo no fluorescente). Después, los corazones se retiran del aparato, se secan con papel secante, se envuelven en papel de aluminio y se almacenan durante una noche a -20°C. Al día siguiente, los ventrículos se cortan en secciones transversales de 2 mm desde el ápice a la base y se tiñen con cloruro de trifenil tetrazolio (TTC) al 1% en solución salina tamponada con fosfato durante 20 minutos a 38°C. Como el TTC reacciona con el tejido vivo (deshidrogenasa dependiente de NAD presente), esta tinción diferencia entre el tejido vivo (teñido de rojo) y el tejido muerto (tejido infartado no teñido). Para cada corte de ventrículo izquierdo, se calculan el área infartada (sin

teñir) y el área en riesgo (sin partículas fluorescentes) usando un analizador de imágenes pre-calibrado. Para normalizar las lesiones isquémicas con respecto a las diferencias en el área en riesgo entre corazones, los datos se expresan como la relación entre el área infartada y el área en riesgo (%IA/AAR). Todos los datos se expresan como media ± SEM y se comparan estadísticamente usando una ANOVA de un solo factor o un ensayo no paramétrico Mann Whitney. Se considera significado $p < 0,05$.

Los compuestos de esta invención pueden ensayarse con respecto a su utilidad en la reducción o prevención de las lesiones isquémicas o hipóxicas en tejidos no cardíacos, por ejemplo, el cerebro o el hígado, utilizando procedimientos presentados en la bibliografía científica. Los compuestos de esta invención en tales ensayos pueden administrarse por la vía de administración y con el vehículo de administración preferidos, y en el momento de administración preferido, antes del episodio de isquemia, durante el episodio de isquemia o hipoxia, después del episodio de isquemia o hipoxia (período de reperfusión) o durante cualquiera de las fases experimentales mencionadas más adelante.

El efecto beneficioso de la invención para reducir las lesiones cerebrales isquémicas o hipóxicas puede demostrarse, por ejemplo, en mamíferos, usando el procedimiento de Park, y col., (Ann. Neurol. 1988; 24: 543-551). De acuerdo con el

EXP 66880 4/4

procedimiento de Park, y col., se anestesian ratas Sprague Dawley macho adultas inicialmente con un 2% de halotano, y posteriormente mediante ventilación mecánica con una mezcla de óxido nitroso-oxígeno (70%:30%) que contiene un 0,5%-1% de halotano. Después se realiza una traqueotomía. El volumen de apoplejía del ventilador se ajusta para mantener la tensión arterial de dióxido de carbono a aproximadamente 35 mm de Hg y una oxigenación arterial adecuada (PaO_2>90 mm de Hg). La temperatura corporal puede controlarse mediante un termómetro rectal y, si es necesario, los animales pueden mantenerse normotérmicos mediante calentamiento externo. Los animales después se someten a una craniectomía subtemporal para exponer el tronco principal de la arteria cerebral media izquierda (MCA) bajo un microscopio de operación, y la arteria expuesta se obstruye con coagulación microbipolar para generar lesiones isquémicas grandes en la corteza cerebral y los ganglios basales. Después de tres horas de obstrucción de la MCA, las ratas se anestesian profundamente con un 2% de halotano y se realiza una toracotomía para infundir solución salina heparinizada al ventrículo izquierdo. El efluente se recoge mediante una incisión de la aurícula derecha. El lavado con solución salina va seguido de aproximadamente 200 ml de formaldehído al 40%, ácido acético glacial y solución de metanol absoluto (FAM; 1:1:8, v/v/v), después, los animales se decapitan y las cabezas se

almacenan en agente de fijación durante 24 horas. Posteriormente se retira el cerebro, se disecciona, se incluye en cera de parafina y se secciona (aproximadamente 100 secciones de 0,2 mm por cerebro). Las secciones después se tiñen con hematoxilina-eosina o con una combinación de violeta de cresilo y Luxol® fast blue, y se examinan mediante microscopía óptica para identificar y cuantificar la lesión isquémica usando un analizador de imágenes precalibrado. Los volúmenes isquémicos y las áreas se expresan en unidades absolutas (mm^3 y mm^2) y como un porcentaje de la región total examinada. El efecto de los compuestos, las composiciones y los métodos de esta invención para reducir la lesión isquémica cerebral inducida por la obstrucción de la MCA se detecta basándose en una reducción en el área o volumen de la lesión isquémica relativa o absoluta en las secciones del cerebro de ratas del grupo de tratamiento en comparación con las secciones cerebrales de ratas del grupo de control tratado con placebo.

Otros métodos que podrían utilizarse como alternaiva para demostrar los efectos beneficiosos de la invención para reducir las lesiones cerebrales isquémicas o hipóxicas incluyen los descritos por Nakayama, y col., en Neurology 1988, 38:1667-1673; Memezawa, y col., en Stroke 1992, 23:552-559; Folbergrova, y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92:5057-5059; y Gotti, y col., en Brain Res. 1990, 522-290-

307.

Los efectos beneficiosos de los compuestos, las composiciones y los procedimientos de esta invención para reducir las lesiones isquémicas o hipóxicas de hígado pueden demostrarse, por ejemplo, en mamíferos, usando el procedimiento de Yokoyama y col. (Am. J. Physiol. 1990; 258:G564-G570). De acuerdo con el procedimiento de Yokoyama y col., se anestesian ratas Sprague Dawley macho adultas en ayunas con pentobarbital sódico (40 mg/kg i.p.). Después los animales se traqueotomizan y se ventilan mecánicamente con aire ambiente. El hígado se extirpa y se pone en una cámara ambiental mantenida a temperatura constante (37°C), después se somete a perfusión a través de la vena porta a una presión constante de 15 cm de H_2O con un tampón de Krebs-Henseleit sin hemoglobina modificado (en mM: NaCl 118, KCl 4,7, $NaHCO_3$ 27, $CaCl_2$ 2,5, $MgSO_4$ 1,2, KH_2PO_4 1,2, EDTA 0,05 y glucosa 11 mM, más 300 U de heparina). El pH del perfundido se mantiene a 7,4 gasificando el tampón con 95% de O_2 - 5% de CO_2. Cada hígado se somete a perfusión a un caudal de 20 ml/min de una forma de un solo paso durante un período de lavado y equilibrio de 30 minutos (período pre-isquémico), seguido de un período de 2 horas de isquemia global y después de un período de 2 horas de reperfusión en condiciones idénticas al período pre-isquémico. Se recogen alícuotas (20 ml) del perfundido durante el período pre-isquémico, inmediatamente

después del período isquémico oclusivo y cada 30 minutos del período de reperfusión de dos horas. Las muestras de perfundido se ensayan con respecto a la presencia de enzimas hepatocelulares, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST), alanina amino-transferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH), que se toman para reflejar cuantitativamente el grado de lesión isquémica del tejido hepático durante el procedimiento. Las actividades AST, ALT y LDH en el perfundido pueden determinarse por varios procedimientos, por ejemplo, por el procedimiento de reflectometría, usando un analizador automático Kodak Ektachem 500 presentado por Nakano y col., (Hepatology 1995; 22:539-545). El efecto de los compuestos, composiciones y procedimientos de esta invención en la reducción de las lesiones isquémicas de hígado inducidas por obstrucción, se detecta basándose en una reducción de la liberación de enzimas hepatocelulares inmediatamente después del período de obstrucción y/o durante el período de reperfusión post-isquémica en los hígados sometidos a perfusión de las ratas del grupo de tratamiento en comparación con los hígados sometidos a perfusión de las ratas de un grupo de control tratado con placebo.

Otros procedimientos y parámetros que podrían utilizarse alternativamente para demostrar los efectos beneficiosos de los compuestos, composiciones y procedimientos de esta

invención en la reducción de las lesiones hepáticas isquémicas o hipóxicas, incluyen los descritos por Nakano y col. (Hepatology 1995; 22:539-545).

Medición de la Actividad Inhibidora de NHE-1 Humanos

Las metodologías para medir la actividad de NHE-1 humanos y la potencia inhibidora se basan en las publicadas por Watson y col., Am. J. Physiol., 24:G229-G238, 1991), en las que se mide la recuperación del pH intracelular mediada por NHE después de una acidificación intracelular. Así pues, se cultivan fibroblastos que expresan de forma estable NHE-1 humanos (Counillon, L. y col., Mol. Pharmacol., 44:1041-1045 (1993) sobre placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno (50.000/pocillo) y se dejan crecer hasta la confluencia en medio de crecimiento (DMEM con alto contenido de glucosa; suero bovino fetal al 10%, 50 u/ml de penicilina y estreptomicina). Las placas confluentes se incuban durante 30 minutos a 37°C con la sonda fluorescente sensible al pH BCECF (5 μM; Molecular Probes, Eugene, OR). Las células cargadas con BCECF se incuban durante 30 minutos a 37°C en medio de carga ácido (cloruro de colina 70 mM, $NHCl_4$ 50 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,5) y después se ponen en un Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes (Molecular Devices, CA). La fluorescencia de BCECF se controla usando longitudes de onda de excitación y emisión de 485 nM y 525 nM, respectivamente. La acidificación

intracelular se inicia mediante un reemplazo rápido del medio de carga ácido con medio de recuperación (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, glucosa 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,5) ± compuesto de ensayo, y la recuperación del pH intracelular mediada por NHE se controla como el aumento de fluorescencia BCECF posterior dependiente del tiempo. La potencia de los inhibidores de NHE-1 humanos se calcula como la concentración que reduce la recuperación del pH intracelular en un 50% (CI_{50}). En estas condiciones, los inhibidores de NHE de referencia amilorida y HOE-642 tenían valores para CI_{50} para NHE-1 humanos de 50 μM y de 0,5 μM, respectivamente.

ENSAYOS DEL INHIBIDOR DE LA ALDOSA REDUCTASA

Se convierten ratas Sprague Dawley en ratas diabéticas mediante inyección de estreptozocina a una concentración de 55 mg/kg i.v. en tampón citrato pH 4,5. Se alimentan ad libitum en condiciones controladas de alojamiento, temperatura e iluminación. Después de cinco semanas de diabetes, las ratas se anestesian con una sobredosis de pentobarbital, y los tejidos se extraen rápidamente y se analizan para determinar el contenido de sorbitol y fructosa.

Los niveles de sorbitol se analizan de acuerdo con el procedimiento de Donald M. Eades y col., "Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol y Myoinositol Mixtures From Biological Sources", Journal of Chromatography, 490, 1-8

(1989).

La fructosa presente en los tejidos de las ratas se mide enzimáticamente usando una modificación del procedimiento de Ameyama (Methods in Enzymology, 89:20-29, 1982), en los que el ferricianuro se reemplazó por resazurin, un colorante que se reduce produciendo resorufin, un compuesto muy fluorescente. La cantidad de fluorescencia de resorufin es estequiométrica con la cantidad de fructosa oxidada por la fructosa deshidrogenasa. El ensayo contiene 0,1 ml de extracto de nervios en ácido perclórico al 6% neutralizado en un volumen final de 1,5 ml. Después de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente en un recipiente cerrado, se determina la fluorescencia de la muestra a una excitación = 560 nm, emisión = 580 nm, con ranuras de 5 mm cada una en un espectrofotómetro de fluorescencia Perkin-Elmer modelo 650-40. Las concentraciones de fructosa se calculan por comparación con una serie de patrones de fructosa conocidos.

Medición de la Actividad de la SDH

Para estos experimentos se usan ratas Sprague Dawley macho (350-400 g). En algunas de las ratas se induce diabetes mediante una inyección en la vena de la cola de estreptozocina, 85 mg/kg. Veinticuatro horas después, cuatro grupos de ratas diabéticas reciben una sola dosis del compuesto de ensayo de fórmula I de esta invención (0,001 a

100 mg/kg) mediante sonda oral. Los animales se sacrifican 4-6 horas después de la dosificación y se extraen sangre y los nervios ciáticos. Los tejidos y las células se extraen con ácido perclórico al 6%.

El sorbitol se mide en los eritrocitos y los nervios mediante una modificación del procedimiento de R.S. Clements y col. (Science, 166: 1007-8, 1969). Se añaden alícuotas de extractos de tejidos a un sistema de ensayo que tiene concentraciones finales de reactivos de: glicina 0,033 M, pH 9,4, dinucleótido de β-nicotina adenina 800 mM y 4 unidades/ml de sorbitol deshidrogenasa. Después de una incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, se determina la fluorescencia de la muestra en un espectrofotómetro de fluorescencia con excitación a 366 nm y emisión a 452 nm. Después de restar los blancos apropiados, se determina la cantidad de sorbitol en cada muestra a partir de una regresión lineal de los patrones de sorbitol procesados de la misma forma que los extractos de tejido.

La fructosa se determina por una modificación del procedimiento descrito por M. Ameyama, Methods in Enzymology, 89: 20-25 (1982). El resazurin se sustituye por ferricianuro. Al sistema de ensayo se añaden alícuotas de extractos de tejidos que tienen concentraciones finales de reactivos de ácido cítrico 1,2 M, pH 4,5, resazurin 13 mM, 3,3 unidades/ml de fructosa deshidrogenasa y 0,068% de Triton X-100. Después

de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, se determina la fluorescencia de la muestra en un espectrofotómetro de fluorescencia con excitación a 560 nm y emisión a 580 nm. Después de restar los blancos apropiados, se determina la cantidad de fructosa de cada muestra a partir de una regresión lineal de los patrones de fructosa procesados de la misma forma que los extractos de tejido.

La actividad de la SDH se mide por una modificación del procedimiento descrito por U. Gerlach, Methodology of Enzymatic Analyses, editado por H. U. Bergmeyer, 3 112-117 (1983). Al sistema de ensayo se añaden alícuotas de suero u orina, que tienen concentraciones finales de reactivos de tampón fosfato potásico 0,1 M, pH 4,5, NAD 5 mM, sorbitol 20 mM y 0,7 unidades/ml de sorbitol deshidrogenasa. Después de la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se determina el cambio medio de absorbancia de la muestra a 340 nm. La actividad de la SDH se presentó como miliDO_{340} unidades/minuto (DO_{340} = densidad óptica a 340 nm).

Ensayos de Inhibidor de la Glucógeno Fosforilasa

Las tres isoenzimas de la glucógeno fosforilasa (GP) purificadas diferentes, estando la glucógeno fosforilasa en el estado activado "a" (recibiendo el nombre de glucógeno fosforilasa a o la abreviatura GPa), denominadas en este documento glucógeno fosforilasa a hepática humana (HLGPa), glucógeno fosforilasa a muscular humana (HMGPa) y glucógeno

fosforilasa a cerebral humana (HBGPa), pueden obtenerse por los siguientes procedimientos.

Expresión y fermentación

Los ADNc de HLPG y HMGP se expresan a partir del plásmido pKK233-2 (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) en la cepa XL-1 de *E. coli* (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA). La cepa se inocula en medio LB (que consta de 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura, 5 g de NaCl y 1 ml de NaOH 1 N por litro) más 100 mg/l de ampicilina, 100 mg/l de piridoxina y 600 mg/l de $MnCl_2$, y se deja crecer a 37°C hasta una densidad celular de DO_{550} = 1,0. En este momento, las células se inducen con isopropil-1-tio-β-D-galactósido (IPTG) 1 mM. Tres horas después de la inducción, las células se recogen por centrifugación y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesitan para la purificación.

El ADNc de HBGP puede expresarse por varias metodologías, por ejemplo, por el procedimiento descrito por Crerar y col., (J. Biol. Chem. 270: 13748-13756). El procedimiento descrito por Crerar y col., (J. Biol. Chem. 270: 13748-13756) para la expresión de HBGP es el siguiente: el ADNc de HBGP puede expresarse a partir del plásmido pTACTAC en la cepa 25A6 de *E. coli*. La cepa se inocula en medio LB (que consta de 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura, 5 g de NaCl y 1 ml de NaOH por litro) más 50 mg/l

de ampicilina y se deja crecer durante una noche, después se resuspende en medio LB nuevo más 50 mg/l de ampicilina y se reinocula en un volumen 40X de medio LB/amp que contiene isopropil-1-tio-β-D-galactósido (IPTG) 250 μM, piridoxina 0,5 mM y $MgCl_2$ 3 mM, y se deja crecer a 22°C durante 48-50 horas. Las células después pueden recogerse por centrifugación y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesitan para la purificación.

El ADNc de HLGP se expresa a partir del plásmido pBlueBac III (Invitrogen Corp., San Diego, CA), que se utiliza para la cotransfección de células Sf9 con el ADN Viral Lineal de BaculoGold (Pharmigen, San Diego, CA). El virus recombinante posteriormente se purifica en placa. Para la producción de proteínas, las células Sf9 desarrolladas en medio sin suero se infectan a una multiplicidad de infección (moi) de 0,5 y a una densidad celular de 2 x 10^6 células/ml. Después de un cultivo durante 72 horas a 27°C, las células se centrifugan y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesitan para la purificación. Purificación de la Glucógeno Fosforilasa Expresada en E. coli

Las células *E. coli* de los sedimentos descritos anteriormente se resuspenden en β-glicerofosfato 25 mM (pH 7,0) con DTT 0,2 mM y $MgCl_2$ 1 mM más los siguientes inhibidores de proteasa:

0,7 μg/ml Pepstatina A

7211

0,5 μg/ml Leupeptina

0,2 mM fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), y

0,5 mM EDTA

se lisan mediante pretratamiento con 200 μg/ml de lisozima y 3 μg/ml de ADNasa seguido de sonicación en lotes de 250 ml durante 5 x 1,5 minutos en hielo usando un destructor de células ultrasónico Branson modelo 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Los lisados de células de *E.coli* después se aclaran por centrifugación a 35.000 x g durante 1 hora, seguido de filtración a través de filtros de 0,45 micrómetros. La GP presente en la fracción soluble de los lisados (que se estima que es menor del 1% de la proteína total) se purifica controlando la actividad enzimática (como se describe en la sección de Ensayo de Actividad GPa, mostrada más adelante) a partir de una serie de etapas cromatográficas detalladas más adelante.

Cromatografía de Afinidad Inmovilizada en Metal (IMAC)

Esta etapa se basa en el procedimiento de Luong y col (Luong y col., Journal of Chromatography (1992) 584, 77-84). Se introducen 500 ml de la fracción soluble filtrada de los lisados celulares (preparados a partir de aproximadamente 160 - 250 g del sedimento de células original) en una columna de 130 ml de IMAC Chelating-Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) que se ha cargado con

$CuCl_2$ 50 mM y β-glicerofosfato 25 mM, NaCl 250 mM e imidazol 1 mM en tampón de equilibrio a pH 7. La columna se lava con tampón de equilibrio hasta que la A_{280} vuelve al valor inicial. La muestra después se eluye de la columna con el mismo tampón que contiene imidazol 100 mM para retirar la GP unida y otras proteínas unidas. Las fracciones que contienen la actividad de la GP se reúnen (aproximadamente 600 ml), y se añade ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), DL-ditiotreitol (DTT), fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), leupeptina y pepstatina A para obtener concentraciones de 0,3 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,5 μg/ml y 0,7 μg/ml respectivamente. La GP reunida se desalifica en una columna de Sephadex G-25 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) equilibrada con Tris-HCl 25 mM (pH 7,3) y DTT 3 mM (tampón A) para retirar el imidazol, y se almacena en hielo hasta la segunda etapa cromatográfica.

Cromatografía de 5'-AMP-Sepharose

La muestra de GP reunida desalificada (aproximadamente 600 ml) se mezcla con 70 ml de 5'-AMP Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) que se ha equilibrado con tampón A (véase anteriormente). La mezcla se agita suavemente durante una hora a 22°C y después se introduce en una columna y se lava con tampón A hasta que la A_{280} vuelve al valor inicial. La GP y otras proteínas se eluyen de la columna con Tris-HCl 25 mM, DTT 0,2 mM y

adenosina 5'-monofosfato (AMP) 10 mM a pH 7,3 (tampón B). Las fracciones que contienen GP se reúnen después de la identificación mediante la determinación de la actividad enzimática (descrita más adelante) y la visualización de la banda proteica de GP con un valor de M_r de aproximadamente 97 kdal por electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE) seguido por tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokio, Japón) y después se reúnen. La GP reunida se dializa en tampón de β-glicerofosfato 25 mM, DTT 0,2 mM, EDTA 0,3 mM y NaCl 200 mM, a pH 7,0 (Tampón C), y se almacena en hielo hasta el uso.

Antes del uso de la enzima GP, la enzima se convierte desde la forma inactiva, como se expresa en la cepa XL-1 Blue de *E. coli* (denominada GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), a la forma activa (denominada GPa) mediante el procedimiento descrito en la Sección (A) Activación de GP mostrado más adelante.

Purificación de la Glucógeno Fosforilasa expresada en células Sf9

Las células Sf9 presentes en los sedimentos descritos anteriormente se resuspenden en β-glicerofosfato 25 mM (pH 7,0) con DTT 0,2 mM, $MgCl_2$ 1 mM más los siguientes inhibidores de proteasa:

0,7 μg/ml Pepstatina A

0,5 µg/ml Leupeptina

0,2 mM fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), y

0,5 mM EDTA

se lisan mediante pretratamiento con 3 µg/ml de ADNasa seguido de sonicación en lotes durante 3 x 1 minutos en hielo usando un destructor de células ultrasónico Branson modelo 450 (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Los lisados de células Sf9 después se aclaran por centrifugación a 35.000 x g durante 1 hora seguido de filtración a través de filtros de 0,45 micrómetros. La GP presente en la fracción soluble de los lisados (que se estima del 1,5% de la proteína total) se purifica controlando la actividad enzimática (como se describe en la sección de Ensayo de Actividad GPa mostrada más adelante) a partir de una serie de etapas cromatográficas detalladas más adelante.

Cromatografía de Afinidad Inmovilizada en Metal (IMAC)

La Cromatografía de Afinidad Inmovilizada en Metal se realiza como se describe en la sección anterior. La GP desalificada, y reunida, después se almacena en hielo hasta que se procesa adicionalmente.

Activación de GP

Antes de una cromatografía adicional, la fracción de enzima inactiva como se expresa en células Sf9 (denominada GPb) se convierte en la forma activa (denominada GPa) por el

siguiente procedimiento descrito en la Sección (A) Activación de GP mostrada a continuación.

Cromatografía de Intercambio Aniónico

Después de la activación de la GPb purificada por IMAC a GPa mediante la reacción con la fosforilasa quinasa inmovilizada, las fracciones de GPa reunidas se dializan frente a Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, que contiene DTT 0,5 mM, EDTA 0,2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1,0 mM, 1,0 μg/ml de leupeptina y 1,0 μg/ml de pepstatina A. Después, la muestra se introduce en una columna de Cromatografía de Intercambio Aniónico MonoQ (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey). La columna se lava con tampón de equilibrio hasta que la A_{250} vuelve al valor inicial. La muestra después se eluye de la columna con un gradiente lineal de NaCl 0-0,25 M para retirar la GP no unida y otras proteínas unidas. Las fracciones que contienen GP eluyen en el intervalo de NaCl entre 0,1 y 0,2 M, como se detecta controlando el eluyente con respecto a la absorbancia pico de la proteína a A_{280}. La proteína GP después se identifica mediante visualización de la banda proteica de GP con un valor de M_r de aproximadamente 97 kdal mediante electroforesis en gel de dodecilsulfato sódico-poliacrilamida (SDS-PAGE) seguido de tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokio, Japón) y después se reúne. La GP reunida se dializa en ácido

N,N-bis[2-Hidroxietil]-2-aminoetanosulfónico 25 mM, DTT 1,0 mM, EDTA 0,5 mM y NaCl 5 mM, tampón pH 6,8 y se almacena en hielo hasta el uso.

Determinación de la Actividad de la Enzima GP

A) Activación de GP: Conversión de GPb en GPa

Antes de la determinación de la actividad de la enzima GP, la enzima se convierte desde la forma inactiva como se expresa en la cepa XL-1 Blue de *E. coli* (denominada GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), en la forma activa (denominada GPa) por fosforilación de GP usando la fosforilasa quinasa como se indica a continuación. La fracción de la enzima inactiva como se expresa en células Sf9 (denominada GPb) también se convierte en la forma activa (denominada GPa) por el siguiente procedimiento.

Reacción de GP con Fosforilasa Quinasa Inmovilizada

Se inmoviliza fosforilasa quinasa (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) sobre Affi-Gel 10 (BioRad Corp., Melvile, NY) según las instrucciones del fabricante. En resumen, la enzima fosforilasa quinasa (10 mg) se incuba con perlas de Affi-Gel lavadas (1 ml) en 2,5 ml de HEPES 100 mM y $CaCl_2$ 80 mM a pH 7,4, durante 4 horas a 4°C. Las perlas de Affi-Gel después se lavan una vez con el mismo tampón antes del bloqueo con HEPES 50 mM y éster metílico de glicina 1 M a pH 8,0 durante una hora a temperatura ambiente. Se elimina el tampón de bloqueo y se reemplaza con HEPES 50 mM (pH 7,4),

β-mercaptoetanol 1 mM y NaN_3 al 0,2% para el almacenamiento. Antes del uso para convertir GPb en GPa, las perlas de fosforilasa quinasa inmovilizadas en Affi-Gel se equilibran mediante lavado en el tampón usado para realizar la reacción de la quinasa, que consta de β-glicerofosfato 25 mM, DTT 0,3 mM y EDTA 0,3 mM a pH 7,8 (tampón de ensayo de quinasa).

La GPb inactiva, parcialmente purificada, obtenida de la cromatografía de 5'-AMP-Sepharose anterior (a partir de *E. coli*) o la mezcla de GPa y GPb obtenidas del IMAC anterior (de células Sf9), se diluye 1:10 con el tampón de ensayo quinasa y después se mezcla con la enzima fosforilasa quinasa mencionada anteriormente inmovilizada sobre las perlas de Affi-Gel. Se añade NaATP a una concentración de 5 mM y $MgCl_2$ a 6 mM. La mezcla resultante se mezcla suavemente a 25°C durante 30 a 60 minutos. La muestra se retira de las perlas y se estima el porcentaje de activación de GPb mediante conversión en GPa determinando la actividad de la enzima GP en presencia y ausencia de AMP 3,3 mM. Después se calcula el porcentaje de actividad de la enzima GP total debido a la actividad de la enzima GPa (independiente de AMP) como se indica a continuación:

$$\% \text{ de HLGPa total} = \frac{\text{actividad de HLGP - AMP}}{\text{actividad de HLGP + AMP}}$$

Como alternativa, la conversión de GPb en GPa puede controlarse mediante enfoque isoeléctrico basándose en el

cambio de movilidad electroforética que se detecta después de la conversión de GPb en GPa. Las muestras de GP se analizan mediante enfoque isoeléctrico (IEF) utilizando el sistema PfastGel de Pharmacia (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey), usando geles prefundidos (intervalo de pI 4-6,5) y el procedimiento recomendado por el fabricante. Las bandas de GPa y GPb resueltas después se visualizan sobre los geles mediante tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokio, Japón). La identificación de GPa y GPb se realiza comparando los patrones de GPb y GPa derivados de E. coli que se ensayan en paralelo en los mismos geles que las muestras experimentales.

B) Ensayo de actividad GPa

Las actividades de tratamiento/prevención de enfermedades/afecciones descritas en este documento de los compuestos inhibidores de la glucógeno fosforilasa de esta invención, pueden determinarse indirectamente evaluando el efecto de los compuestos de esta invención sobre la actividad de la forma activada de la glucógeno fosforilasa (GPa) por uno de dos procedimientos; la actividad de la glucógeno fosforilasa a se mide en la dirección de avance controlando la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glucógeno o siguiendo la reacción inversa, midiendo la síntesis de glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato mediante la

liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones pueden realizarse por triplicado en placas de microvaloración de 96 pocillos y el cambio de absorbancia debido a la formación del producto de reacción se mide a la longitud de onda especificada más adelante en un lector Elisa MCC/340 MKII (Lab Systems, Finlandia), conectado a un Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama).

Para medir la actividad de la enzima GPa en la dirección de avance, se controla la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glucógeno por el procedimiento general acoplado a múltiples enzimas de Pesce y col. [Pesce, M.A., Bodourian, S.H. Harris, R.C. and Nicholson, J.F. (1977) Clinical Chemistry 23, 1711-1717] modificado como se indica a continuación: se diluyen de 1 a 100 μg de GPa, 10 unidades de fosfoglucomutasa y 15 unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) a 1 ml en Tampón A (como se describe más adelante). El Tampón A tiene un pH de 7,2 y contiene HEPES 50 mM, KCl 100 mM, ácido etilenglicoltetraacético (EGTA) 2,5 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM, KH_2PO_4 3,5 mM y ditiotreitol 0,5 mM. 20 μl de esta solución se añaden a 80 μl de Tampón A que contiene 0,47 mg/ml de glucógeno, glucosa 9,4 mM y 0,63 mM de la forma oxidada de dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina (NADP+). Los compuestos a ensayar se añaden como 5 μl de solución en dimetilsulfóxido (DMSO) al 14% antes de la

adición de las enzimas. La proporción basal de la actividad enzimática GPa en ausencia de inhibidores se determina añadiendo 5 µl de DMSO al 14%, y se obtiene una proporción de actividad enzimática de GPa totalmente inhibida añadiendo 20 µl de una concentración 50 mM de la sustancia de ensayo de control positivo, cafeína. La reacción se sigue a temperatura ambiente midiendo la conversión de NADP+ oxidado a NADPH reducido a 340 nm.

Para medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se mide la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno más fosfato inorgánico por el procedimiento general descrito por Engers y col., [Engers, H.D., Schechosky, S. y Madsen, N.B. (1970) Can. J. Biochem. 48, 746-754] modificado como se indica a continuación: de 1 a 100 µg de GPa se diluyen a 1 ml en Tampón B (descrito más adelante). El Tampón B tiene un pH de 7,2 y contiene HEPES 50 mM, KCl 100 mM, EGTA 2,5 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM y ditiotreitol 0,5 mM. 20 µl de esta solución se añaden a 80 µl de Tampón B con 1,25 mg/ml de glucógeno, glucosa 9,4 mM y glucosa-1-fosfato 0,63 mM. Los compuestos a ensayar se añaden como 5 µl de solución en DMSO al 14% antes de la adición de la enzima. La proporción basal de actividad enzimática de GPa en ausencia de inhibidores añadidos se determina añadiendo 5 µl de DMSO al 14%, y se obtiene una proporción de actividad enzimática de GPa totalmente inhibida añadiendo 20 µl de

cafeína 50 mM. Esta mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora y el fosfato inorgánico liberado de la glucosa-1-fosfato se mide por el procedimiento general de Lanzetta y col. [Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S. y Candia, O.A. (1979) Anal. Biochem. 100, 95-97] modificado como se indica a continuación: se añaden 150 µl de molibdato amónico a una concentración de 10 mg/ml y verde de malaquita a una concentración de 0,38 mg/ml en HCl 1 N a 100 µl de la mezcla de enzima. Después de una incubación de 20 minutos a temperatura ambiente, se mide la absorbancia a 620 nm.

Los ensayos anteriores realizados con una serie de concentraciones de compuestos de ensayo permiten la determinación de un valor de CI_{50} (concentración de compuesto de ensayo necesaria para una inhibición del 50%) para la inhibición *in vitro* de la actividad de la enzima GPa por ese compuesto de ensayo.

La administración de los compuestos de esta invención puede realizarse por cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención, preferentemente en el tejido deseado (por ejemplo, el tejido hepático y/o cardíaco). Estos procedimientos incluyen las vías oral, parenteral, intraduodenal, etc. Generalmente, los compuestos de la presente invención se administran en una sola dosis (por ejemplo, una vez al día) o en dosis múltiples, o mediante una infusión constante.

Los compuestos de esta invención son útiles, por ejemplo, en la reducción o minimización de las lesiones producidas directamente en cualquier tejido que pueda ser susceptible a lesiones de isquemia/reperfusión o a lesiones resultantes de hipoxia (por ejemplo, corazón, cerebro, pulmón, riñón, hígado, intestino, músculo esquelético o retina) como resultado de un acontecimiento isquémico o hipóxico (por ejemplo, infarto de miocardio). Por lo tanto, el compuesto activo se emplea de forma útil profilácticamente para prevenir, es decir, (prospectiva o profilácticamente) para detener o parar las lesiones de los tejidos (por ejemplo, el tejido de miocardio) en pacientes que tienen riesgo de isquemia o hipoxia (por ejemplo, isquemia de miocardio).

En general, los compuestos de esta invención se administran por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular). También puede indicarse la administración tópica, por ejemplo, cuando el paciente sufre trastornos gastrointestinales o siempre que la medicación se aplique de la mejor forma a la superficie de un tejido u órgano según se determina por el médico correspondiente.

Por supuesto, la cantidad y los intervalos de administración de los compuestos serán dependientes del sujeto a tratar, de la gravedad de la aflicción, de la forma

de administración y del criterio del médico correspondiente. Así pues, a causa de la variabilidad entre los pacientes, las dosis indicadas más adelante son una pauta y el médico puede concentrar dosis del fármaco para conseguir el tratamiento que considere apropiado para el paciente. Considerando el grado de tratamiento deseado, el médico tiene que equilibrar una diversidad de factores tales como la edad del paciente, la presencia de una enfermedad pre-existente, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares).

Así pues, por ejemplo, en un modo de administración, los compuestos de esta invención pueden administrarse justo antes de una cirugía (por ejemplo, dentro de las veinticuatro horas previas a la cirugía, por ejemplo, una cirugía cardíaca), durante y/o después de una cirugía (por ejemplo, dentro de las veinticuatro horas siguientes a la cirugía), cuando hay riesgo de isquemia (por ejemplo, isquemia de miocardio). En otro modo de administración, los compuestos de esta invención se administran con una dosis de carga inicial (por ejemplo, una inyección en embolada o infusión) antes de la cirugía, seguida de una infusión constante antes, durante y después de la cirugía. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse de una forma crónica todos los días.

Se usa una cantidad de un compuesto de esta invención que sea eficaz para la protección isquémica o hipóxica. Una

dosis preferida de un compuesto de esta invención es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Una dosis especialmente preferida de un compuesto de esta invención es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Así pues, los compuestos de esta invención pueden administrarse individualmente o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral, parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa o intramuscular), rectal o transdérmica.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico, junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca, y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes tales como el estearato de

magnesio, el lauril sulfato sódico y el talco. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para los fines de administración parenteral, pueden emplearse soluciones, por ejemplo, en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse convenientemente, si es necesario, y el diluyente líquido primero puede hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, todos los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Para los fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (normalmente en una concentración de aproximadamente un 0,1% a un 5%), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o serán evidentes a la luz de esta descripción para los especialistas en esta técnica. Como ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener, por ejemplo, de un 0,0001% a un 95% del compuesto o los compuestos de esta invención. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad de compuestos de acuerdo con la invención eficaz como para tratar la enfermedad/afección del sujeto que se esté tratando.

Ventajosamente, la presente invención también presenta estuches para uso por un consumidor que tenga o en riesgo de tener una enfermedad o afección producida, por ejemplo, por isquemia o hipoxia, que pueda mejorarse con un agonista de A_3. Tales estuches incluyen una forma de dosificación adecuada, tal como una solución parenteral inyectable

adaptada particularmente para la inyección intravenosa o intramuscular, e instrucciones que describen el procedimiento para usar tal forma de dosificación para reducir el riesgo de la lesión del tejido del consumidor. Las instrucciones deben dirigirse al consumidor o al personal médico que administre la solución parenteral de acuerdo con los modos de administración conocidos por los especialistas en la técnica. Tales estuches ventajosamente deben envasarse y venderse en unidades de estuches parenterales individuales o múltiples.

Los dos compuestos diferentes de la combinación de esta invención pueden coadministrarse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, o como una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un inhibidor de la aldosa reductasa como se ha descrito anteriormente, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa como se ha descrito anteriormente, un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa o un agente cardiovascular.

Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a una combinación de las composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche. El estuche incluye dos composiciones farmacéuticas separadas:

un compuesto de la Fórmula I, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o profármaco, y un segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El estuche comprende medios para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, un frasco dividido o un paquete de papel de plata dividido. Típicamente, el estuche incluye las instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico correspondiente desea concentrar los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal estuche es el denominado blister. Los blister son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blister generalmente constan de una lámina de un material relativamente rígido cubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades y se sella la lámina de material

relativamente rígido con la hoja de plástico por el lado de la hoja opuesto a la dirección en la que se formaron las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden extraerse del blister presionando manualmente sobre la cavidad, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio de la cavidad. El comprimido o cápsula después puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el estuche, por ejemplo, en forma de números cerca de los comprimidos o las cápsulas, correspondiendo los números a los días del régimen en el que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación: "Primera semana, Lunes, Martes,... etc... Segunda semana, Lunes, Martes..."etc. Serán evidentes otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria del compuesto de Fórmula I puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio

debe reflejar esto.

En otra realización específica de esta invención, se proporciona un distribuidor diseñado para suministrar las dosis diarias, una cada vez, en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el distribuidor dispone de un recordatorio, de forma que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han suministrado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip que funciona a pilas, acoplada a una pantalla de cristal líquido, o a una señal auditiva recordatoria que, por ejemplo, muestra los datos de la toma de la última dosis diaria y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

Los compuestos de esta invención generalmente se administrarán en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación sólo son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que se muestran a continuación, "ingrediente activo" significa un compuesto o compuestos de esta invención.

Formulación 1: Cápsulas de Gelatina

Las cápsulas de gelatina dura se preparan usando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón, NF	0-650
Polvo de almidón fluido	0-50
Fluido de silicona 350 centistokes	0-15

Una formulación de comprimido se prepara usando los siguientes ingredientes:

Formulación 2: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Celulosa, microcristalina	200-650
Dióxido de silicio, pirolizado	10-650
Ácido esteárico	5-15

Los componentes se mezclan y se prensan para formar comprimidos.

Como alternativa, se fabrican comprimidos que contienen, cada uno, 0,25-100 mg de ingredientes activos, como se indica a continuación:

Formulación 3: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (en forma de una solución al 10% en agua)	4
Carboxihipromelosa sódica	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes y la mezcla después se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 14. Los gránulos así producidos se secan a 50°C-60°C y se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 18. Después, el carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla U.S. No. 60, se añaden a los gránulos que, después de la mezcla, se prensan en una máquina de comprimidos para producir comprimidos.

Las suspensiones que contienen, cada una, 0,25-100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml, se fabrican como se

indica a continuación:

Formulación 4: Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	0,25-100 mg
Carboxihipromelosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aromatizante	c.v.
Colorante	c.v.
Agua purificada, hasta	5 ml

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se mezcla con la carboxihipromelosa sódica y el jarabe para formar una pasta uniforme. La solución de ácido benzoico, aromatizante y colorante se diluye con algo de agua y se añade, con agitación. Después se añade suficiente agua como para producir el volumen necesario.

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

Formulación 5: Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una parte del propulsor 22, se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de rellenado. Después se introduce la cantidad necesaria en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Después se ajustan las unidades de válvula en el recipiente.

Los supositorios se preparan como se indica a continuación:

Formulación 6: Supositorios

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Ingrediente activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de

malla U.S. No. 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados, previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. Después, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Una formulación intravenosa se prepara como se indica a continuación:

Formulación 7: Solución Intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	25 mg-10.000 mg
Solución isotónica salina	1.000 ml

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente.

El ingrediente activo anterior también puede ser una combinación de agentes.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, Califormia), un espectrómetro Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) o un espectrómetro Varian Unity 400, a aproximadamente 23°C, a 300 ó 400 MHz para los protones. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano. Las formas de los picos se

denominan como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete, q, cuadruplete; m, multiplete, s a = singlete ancho. Las resonancias designadas intercambiables no aparecieron en un experimento de RMN distinto en el que la muestra se agitó con varias gotas de D_2O en el mismo disolvente. Los espectros de masas de ionización química a presión atmosférica (APCIEM) se obtuvieron en un Espectrómetro Fisons Platform II. Los espectros de masas de ionización química (CIEM) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (ionización de amoniaco, PBMS). Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, la relación de intensidad esperada es la observada (aproximadamente 3:1 para los iones que contienen $^{35}Cl/^{37}Cl$ y 1:1 para los iones que contienen $^{79}Br/^{81}Br$) y M se basa en ^{35}Cl y ^{79}Br. En algunos casos, sólo se proporcionan picos representativos de ^1H RMN y APCIEM.

La cromatografía en columna se realizó con Gel de Sílice Baker (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) o Gel de Sílice 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40™ o Flash 12™ (Biotage, Charlottesville, VA) con presión de nitrógeno. La cromatografía radial se realizó usando un Chromatron (Harrison Research, Palo Alto, CA.) A menos que se especifique otra cosa, los reactivos se usaron según se

obtuvieron de las fuentes comerciales. La dimetilformamida, el 2-propanol, el tetrahidrofurano y el diclorometano usados como disolventes de reacción fueron de la calidad anhidra suministrada por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Los microanálisis se realizaron por Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Los términos "concentrado" y "coevaporado" se refieren a la eliminación del disolvente a la presión de un aspirador de agua en un evaporador rotatorio con una temperatura del baño menor de 50°C. Las abreviaturas "min" y "h" significan "minutos" y "horas" respectivamente, y ta se refiere a la temperatura ambiente.

Las referencias a la sal clorhidrato en los Ejemplos mostrados a continuación incluyen las mono o disales, según sea apropiado en el Ejemplo particular.

Ejemplo 1

Escisión de BOC

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

Se disolvió éster terc-butílico del ácido (5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxi-2-metilcarbamoiltetrahidrofuran-3-il)-carbámico (1,0 mmoles) en THF anhidro (10 ml). Después de añadir H_2O (10 ml) y después ácido metanosulfónico (1,5 ml, 15 mmoles),

la reacción se agitó durante 6 h a 70°C y después 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación rotatoria y la solución acuosa restante se neutralizó a pH 7 con solución acuosa de NaOH 1 N. Después, el compuesto del título se retiró por precipitación y se recuperó por filtración.

P.f. 152,0 - 155,0°C; $[\alpha]_{22}$ = -30,5° (c = 0,56, MeOH)

$C_{23}H_{25}ClN_8O_5$. P.M. 528,96. EM 529,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,07 (s a, 1H); 6,48 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,87 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,29 (s, 2H); 4,62 (s a, 2H); 4,38-4,32 (mult., 1H); 4,08 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,58-3,51 (mult., 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,19 (s, 3H); 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 2

Escisión de Acetonida

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

A una solución de metilamida del ácido 3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico (59 mg, 0,09 mmoles) en

cloroformo (7 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml). Esta reacción se agitó en condiciones anhidras a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este período de tiempo, se añadió agua (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se retiró con un evaporador rotatorio y el sólido resultante después se trituró con Et_2O, produciendo el compuesto del título en forma de un polvo beige (60 mg). P.f. 212,0 - 218,0°C. $C_{24}H_{30}ClN_7O_9$. P.M. 596,00. EM 596,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52-8,36 (mult., 5H); 8,35-8,24 (mult., 1H); 8,13 (s, 1H); 7,25-7,16 (mult., 1H); 7,10-6,90 (mult., 2H); 6,88-6,78 (mult., 1H); 6,21-6,16 (mult., 1H); 5,2-4,4 (mult., 2H); 5,02-4,88 (mult., 2H); 4,71-4,59 (mult., 2H); 4,53 (d, 1H; J = 5,0 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 4,26-4,20 (mult., 1H); 4,20-4,11 (mult., 1H); 4,10-3,99 (mult., 1H); 3,95-3,88 (mult., 1H); 3,84-3,76 (mult., 1H); 3,62-3,55 (mult., 1H); 3,34-3,25 (mult., 1H); 2,61 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Ejemplo 3

Reducción de Azida

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

Se disolvió metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-Azido-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il-4-hidroxi-

tetrahidrofuran-2-carboxílico (456 mg, 0,83 mmoles) en THF anhidro (50 ml) y la reacción se enfrió a 0°C. Después de añadir trifenilfosfina (304 mg, 1,2 mmoles), la reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Al final de este período de tiempo, se añadieron hidróxido amónico concentrado (0,4 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se pre-adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, metanol al 5% y después al 18% /CH_2Cl_2), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

P.f. 114,2 - 115,2°C

$[\alpha]_{22}$ = -34,34° (c = 0,265, MeOH)

$C_{25}H_{26}ClN_7O_4$. P.M. 523,98. EM 524,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,48-7,46 (mult., 2H); 7,38-7,33 (mult., 2H); 7,33-7,25 (mult., 1H); 7,25-7,20 (mult., 1H); 7,10-7,05 (mult., 2H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,95-5,85 (mult., 1H); 5,17 (s, 2H); 4,85-4,75 (mult., 2H); 4,38-4,34 (mult., 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,9 - 1,7 (mult., 2H).

Los siguientes compuestos, Ejemplos 4-93, se prepararon mediante procedimientos análogos al del Ejemplo 3 anterior.

Ejemplo 4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 99,0-108,0°C

$[\alpha]_{22}$ = -29,64° (c = 0,280, MeOH)

$C_{24}H_{31}ClN_8O_5$. P.M. 547,02. EM 547,2 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,28 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz); 7,05 (s a, 1H); 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,05-5,80 (mult., 1H); 4,63 (s a, 2H); 4,40-4,30 (mult., 1H); 4,12 (t, 3H, J = 5,5 Hz); 3,55-3,50 (mult., 5H); 2,70-2,60 (mult., 5H); 2,55-2,45 (mult., 4H); 2,25-1,95 (mult., 2H).

Ejemplo 5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclobutilmetoxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 107,0 - 117,0°C

$[\alpha]_{21,5}$ = -31,28° (c = 0,390, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 501,98. EM 501,9 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,45-8,40 (mult., 1H); 8,25 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05-7,00 (mult., 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90-5,80 (mult., 1H); 4,65 - 4,60 (mult., 2H); 4,35-4,30 (mult., 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz);

3,95 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 3,53 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,75-2,65 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,05-1,95 (mult., 2H); 1,90-1,80 (mul., 4H); 1,80-1,70 (mult., 2H).

Ejemplo 6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 102,0 - 108,0°C

$[\alpha]_{21,5}$ = -28,89° (c = 0,450, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 554,01. EM 553,8 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H); 8,46 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,26 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,10-7,05 (mult., 1H); 7,05-7,00 (mult., 3H); 6,84 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,95-5,85 (mult., 1H); 5,13 (s, 2H); 4,75-4,65 (mult., 2H); 4,37-4,30 (mult., 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,71 (s, 3H); 3,54 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,80-1,75 (mult., 2H).

Ejemplo 7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 112,0 - 115,0°C

$[\alpha]_{21,5}$ = -30,48° (c = 0,420, MeOH)

$C_{27}H_{30}ClN_7O_6$. P.M. 584,04, EM 583,8 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,50 (cuart., 1H, J = 3,7 Hz); 8,37 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,10-7,05 (mult., 1H); 7,05-7,00 (mult., 2H); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,95-5,90 (mult., 1H); 5,10 (s, 2H); 4,75-4,65 (mult., 2H); 4,40-4,35 (mult., 1H); 4,12 (d, 1H, j = 5,4 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,67 (d, 3H, J = 3,7 Hz); 1,85-1,75 (mult., 2H).

Ejemplo 8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 85,0-90,0°C

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43. EM 557,8 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,40 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,50-7,35 (mult., 3H); 7,24 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz), 7,17-7,12 (s a, 1H); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,95-5,85 (mult., 1H); 5,21 (s, 2H); 4,75-4,65 (mult., 2H); 4,40-4,35 (mult., 1H); 4,12 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,85-1,75 (mult., 2H).

Ejemplo 9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-

(4-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 88,0 - 92,0°C

$[\alpha]_{24}$ = -19,63° (c = 0,275, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43, EM 558,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H); 8,49 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,39 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,53 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 3,6 Hz); 7,09 (s a, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 5,95-5,87 (mult., 1H); 5,19 (s, 2H); 4,75-4,68 (mult., 2H); 4,41-4,36 (mult., 1H); 4,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 3,58 (t, 1H, J = 5,1 Hz); 2,68 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,91 a 1,77 (mult., 2H).

Ejemplo 10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 88,0 - 92,0°C

$[\alpha]_{24}$ = -16,67° (c = 0,36, DMSO)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43, EM 558,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H); 8,49 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,36 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,70-7,65 (mult., 1H); 7,55-7,50 (mult., 1H); 7,42-7,36 (mult., 2H); 7,27 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,6 Hz); 7,17-7,09 (mult., 2H); 6,03 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 5,95-5,88 (mult., 1H); 5,24 (s, 2H); 4,79-

4,67 (mult., 2H); 4,40-4,36 (mult., 1H); 4,15 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 3,58 (t, 1H, J = 6,3 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,87-1,77 (mult., 2H).

Ejemplo 11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 114,0 - 118,0°C

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 517,98. EM 518,0 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,31 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,89 (s a, 1H); 4,64 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,00-3,87 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,67-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,50 (mult., 2H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 2,60 (s a, 1H); 2,04-1,96 (mult., 1H); 1,78 (s a, 2H); 1,74-1,62 (mult., 1H).

Ejemplo 12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4-metil-benciloxi)-bencilamino}-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 82,0 - 86,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538,2 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s a, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,36 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,45 (d, 1H, J =

7,3 Hz); 7,27-7,15 (mult., 4H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (s a, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (s a, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,68 (s a, 2H); 4,38 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,34 (s, 3H); 1,82 (s a, 2H).

Ejemplo 13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 76,0 - 80,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 7,21-7,15 (mult., 3H); 7,22- 7,17 (mult., 2H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,88 (s a, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,70 (s a, 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,56 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,28 (s, 3H); 1,79 (s a, 2H).

Ejemplo 14

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 92,0 - 97,0°C

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H,

J = 4,6 Hz); 8,32 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,25-7,21 (mult., 3H); 7,21-7,16 (mult., 1H); 7,11-7,00 (mult., 3H); 5,99 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,87 (s a, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,67 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,54 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,25 (s, 3H); 1,84.

Ejemplo 15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-metoxibenciloxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 102,0 - 123,0°C

$[\alpha]_{21}$ = -49,39° (c = 0,225, MeOH)

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 554,01. EM 554,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,34 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,44 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,30 (td, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,08-7,01 (mult., 3H); 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,91 (s a, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,68 (s a, 2H); 4,37 (t, 1H, J = 4,1 Hz); 4,11 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,91 (s a, 2H).

Ejemplo 16

Metilamida de ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 93,0 - 97,0°C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. P.M. 513,94. EM 513,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,34 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,06 (s a, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (s a, 1H); 5,03 (s, 2H); 4,64 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 3,56 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,77 (s a, 2H).

Ejemplo 17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{26}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 554,01. EM 553,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,44 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,32 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11-7,04 (mult., 2H); 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 6,95 (s a, 1H); 5,06 (s, 2H); 4,62-4,59 (mult., 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,70 (s, 3H); 3,60-3,56 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H; J = 4,4 Hz).

Ejemplo 18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 110,6 - 116,2°C

$[\alpha]_{22}$ = -25,88° (c = 0,255, MeOH)

$C_{24}H_{30}ClN_7O_4$. P.M. 516,00, EM 515,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,2 Hz); 8,29 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,91 (s a, 1H); 4,64 (s a, 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,87 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 2,36-2,22 (mult., 1H); 2,22-1,90 (mult., 2H); 1,80-1,70 (mult., 2H); 1,62-1,44 (mult., 4H); 1,39-1,28 (mult., 2H).

Ejemplo 19

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{31}H_{37}ClN_8O_6$. P.M. 653,14. EM 653,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz), 8,37 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,26 (t, 1H, J = 8,5 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,09 (s a, 1H); 7,06-7,00 (mult., 3H); 6,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,95 (s a, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,70 (s a, 2H); 4,42-4,36 (mult., 1H); 4,14 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,06 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 3,62-3,57 (mult., 1H); 3,53 (mult., 4H); 2,67-2,61 (mult., 5H); 2,42-2,38 (mult., 4H).

Ejemplo 20

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-

(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

P.f. 132,0 - 161,0°C

$[\alpha]_{21}$ = -16,47° (c = 0,170, MeOH)

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 517,98, EM 518,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H); 8,42 (cuart., 1H; J = 4,4 Hz); 8,29 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,04 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,11 (s a, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,61 (s a, 2H); 4,44-4,40 (mult., 1H); 4,15 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 3,99-3,92 (mult., 1H); 3,91-3,85 (mult., 1H); 3,78-3,65 (mult., 2H); 3,64-3,58 (mult., 2H); 3,57-3,50 (mult., 1H); 2,95 (cuart., 1H, J = 7,3 Hz); 2,69-2,58 (mult., 5H); 2,02-1,93 (mult., 1H); 1,70-1,59 (mult., 1H).

Ejemplo 21

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{23}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 517,98. EM 518,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H); 8,47-8,40 (mult., 1H); 8,29 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,97 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,97 (s a, 1H); 4,61 (s a, 2H); 4,40-4,35 (mult., 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,98-3,92 (mult., 1H); 3,91-3,83 (mult., 1H); 3,78-3,68 (mult., 2H); 3,62-3,48

(mult., 3H); 2,87-2,82 (mult., 1H); 2,65-2,57 (mult., 5H); 2,02-1,93 (mult., 1H); 1,69-1,59 (mult., 1H).

Ejemplo 22

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 187,0 - 192,0°C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_5$. P.M. 513,95. EM 514,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,44 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,27 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,67 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,02 (s a, 1H); 6,57 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 6,44 (dd, 1H, J = 3,3 Hz, J = 1,9 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,86 (s a, 1H); 5,11 (s, 2H); 4,58 (s a, 2H); 4,39-4,32 (mult., 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,85 (s a, 2H).

Ejemplo 23

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{30}H_{38}ClN_7O_9$. P.M. 676,13. EM 676,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz), 8,26 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz), 7,06 (s a, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7

Hz); 6,02 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 4,65 (s a, 2H); 4,60 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 2,3 Hz); 4,42-4,39 (mult., 1H); 4,39-4,37 (mult., 1H); 4,37-4,28 (mult., 2H); 4,20-4,13 (mult., 2H); 4,09-3,98 (mult., 2H); 3,62 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,37 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,25 (s, 6H).

Ejemplo 24

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 85,0-88,0°C

$C_{25}H_{28}ClN_7O_5$. P.M. 542,00. EM 542,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,48 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,29 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,05 (s a, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,01 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,89 (s a, 1H); 4,88 (s, 2H); 4,60 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,10 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,55 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,23 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,77 (s a, 2H).

Ejemplo 25

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(piridin-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 200,0 - 218,0°C

$C_{24}H_{25}ClN_8O_4$. P.M. 524,97. EM 525,0 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H); 8,52 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,45-8,39 (mult., 1H); 8,35 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 8,20 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,40 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 4,8 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,17 (d, 1H, J = 4,4 Hz); 5,22 (s, 2H), 4,90-4,84 (mult., 1H); 4,76-4,63 (mult., 2H); 4,60-4,56 (mult., 1H); 4,55-4,51 (mult., 1H), 4,18-4,09 (mult., 2H); 2,61 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Ejemplo 26

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(5-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 78,0 - 81,0°C

$C_{26}H_{31}ClN_8O_5$. P.M. 571,04. EM 571,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,24 (s a, 1H); 7,20 (dd, 1H; J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,43 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,26 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,08 (s, 2H); 4,73 (s a, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,48 (s, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 27

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

P.f. 208,0 - 209,0°C

$[\alpha]_{21}$ = -32,08° (c = 0,265, MeOH)

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. P.M. 531,00. EM 531,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,45 (cuart., 1H, J = 4,2 Hz); 8,38 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,82 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s, 1H); 5,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 5,90-5,84 (mult., 1H); 5,49 (s, 2H); 4,69 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,59-3,50 (mult., 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 1,74 (s a, 2H).

Ejemplo 28

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 127,0 - 129,0°C

$C_{26}H_{25}ClN_8O_4S$. P.M. 581,06. EM 581,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,51-8,39 (mult., 2H); 8,21 (s, 1H); 8,09 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,50 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,42 (t, 1H, J = 8,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (s a, 1H); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,91-5,84 (mult., 1H); 5,65 (s, 2H); 4,78 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,59-3,50 (mult., 1H); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,74 (s a, 2H).

Ejemplo 29

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-

(benzofuran-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 127,0 - 130,0°C

$C_{27}H_{26}ClN_7O_5$. P.M. 564,01. EM 564,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,46 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,33 (s a, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,56 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,32-7,24 (mult., 1H); 7,24-7,19 (mult., 3H); 7,08-7,01 (mult., 2H); 5,99 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 5,87 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 5,33 (s, 2H); 4,63 (mult., 2H); 4,38-4,30 (mult., 1H); 4,08 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,59-3,48 (mult., 1H); 2,63 (d, 3H, J = 4,4 Hz); 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 30

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 180,0 - 183,0°C

$C_{22}H_{23}ClN_8O_4S$. P.M. 531,00. EM 531,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H); 8,53 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,47 (cuart., 1H; J = 4,8 Hz); 8,39 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,47 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,26 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,15-7,08 (mult., 2H); 6,02 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,90 (s a, 1H); 5,59 (s, 2H); 4,69 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,56 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 1,79 (s a, 2H).

Ejemplo 31

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 135,0 - 141,0°C

$C_{23}H_{24}ClN_7O_4S$. P.M. 530,01. EM 530,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,47 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,35 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,55 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,27-7,19 (mult., 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09-7,00 (mult., 2H); 6,07-5,87 (mult., 1H); 6,02 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 5,36 (s, 2H); 4,64 (s a, 2H); 4,41 (s a, 1H); 4,14 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,66-3,56 (mult., 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Ejemplo 32

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(quinolin-2-ilmetil)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 130,0 - 134,0°C

$C_{28}H_{27}ClN_8O_4$. P.M. 575,03. EM 575,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H); 8,50-8,36 (mult., 3H); 8,21 (s, 1H); 8,02-7,93 (mult., 2H); 7,78-7,67 (mult., 2H); 7,62-7,53 (mult., 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,13 (s a, 1H); 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,00 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 5,88 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,78 (s a, 2H); 4,34 (s a, 1H); 4,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,57-3,48 (mult.,

1H); 2,64 (d, 3H; J = 4,6 Hz); 1,73 (s a, 2H).

Ejemplo 33

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.f. 107,0 - 110,0°C

$C_{22}H_{24}ClN_9O_4S$. P.M. 546,01. EM 546,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H); 8,48 (s a, 1H); 8,39 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,36-7,23 (mult., 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,13 (s a, 1H); 6,02 (s a, 1H); 5,92 (s a, 1H); 5,60 (s, 2H); 4,66 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,12 (s a, 1H); 3,57 (s a, 1H); 2,68 (s a, 6H); 1,78 (s a, 2H).

Ejemplo 34

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

P.F. 115,0 - 119,0°C

$C_{29}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 574,04. EM 574,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H); 8,53-8,45 (mult., 1H); 8,34 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,16 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,99-7,86 (mult., 2H); 7,72 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 7,63-7,45 (mult., 3H); 7,35-7,23 (mult., 2H); 7,09 (s a, 1H); 6,01 (s ,a 1H); 5,90 (s a, 1H); 5,63 (s, 2H); 4,64 (s a, 2H); 4,36 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H; J = 5,0 Hz); 3,56 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,2 Hz); 1,77 (s a, 2H).

Ejemplo 35

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico

$C_{24}H_{27}ClN_8O_5$. P.M. 542,99 EM 543,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s a, 1H); 8,44 (s a, 1H); 8,31 (s a, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,25 (d, 1H; J = 8,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,08 (s a, 1H); 5,98 (s a, 1H); 5,83 (s a, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,58 (s a, 2H); 4,37 (s a, 1H); 4,11 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 3,57 (s a, 1H); 2,64 (d, 3H, J = 3,8 Hz); 2,39 (s, 3H); 2,22 (s, 3H), 1,15 (s a, 2H).

Ejemplo 36

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{25}H_{31}ClN_8O_5$. P.M. 567,00. EM 567 $(M+H)^+$,.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,29 (s a, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 4,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,51 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,6 (m, 6H).

Ejemplo 37

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-fenilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 567,00. EM 567 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,6 (s a, 1H); 8,5 (d a, 1H, J = 5,5 Hz); 8,4 (s a, 1H); 7,6 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,33 (t, 2H, J = 8,2 Hz); 7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,12 (s a, 1H); 7,03 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,0 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,9 (s a, 1H); 4,8 (s, 2H); 4,78 (s a, 2H); 4,39 (s a, 1H); 4,1 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,59 (m, 1H); 2,62 (d, 3H, J = 4,0 Hz); 1,94 (s a, 2H).

Ejemplo 38

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{22}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 518,96. EM 519 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,26 (s a, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 6,03 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,9 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,6 Hz); 4,26 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,02 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 39

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(bencilcarbamoil-metoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{29}ClN_8O_5$ P.M. 581,04. EM 581 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,3 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H,

J = 8,8 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,4 (s, 2H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 40

Ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

$C_{20}H_{22}ClN_7O_6$ P.M. 491,90, EM 492 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ P.M. 574,04. EM 574 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,29 (s a, 1H); 7,29 (s a, 1H); 7,19 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,59 (t, 1H; J = 5,3 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,79 (t, 1H; J = 5,6 Hz); 3,6 (m, 4H); 2,80 (m, 3H); 2,4 (m, 4H); 222 (s, 3H).

Ejemplo 42

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-propilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{23}H_{29}ClN_8O_5$ P.M. 532,99. EM 533 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,27 (d,

1H, J = 2,5 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,95 (D, 1H, J= 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (m 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,2 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,5 (m, 1H); 0,83 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 43

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico

$C_{24}H_{29}ClN_8O_6$ P.M. 561,00. EM 561 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,28 (s a, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,94 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,94 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,63 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,35 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,92 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,65 (m, 4H); 3,58 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 44

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{24}H_{29}ClN_8O_5$ P.M. 545,00. EM 545 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,24 (s a, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H; J = 3,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,92 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,51 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 3,41 (t, 3H, J =

6,7 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,92 (m, 2H); 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 45

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-dipropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{35}ClN_8O_5$ P.M. 575.07. EM 575 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,27 (s a, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H), 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,65 (m, 1H); 1,48 (m, 1H); 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 46

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[(2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi -tetrahidro-furan-2- carboxílico.

$C_{23}H_{29}ClN_8O_6$ P.M. 548,99. EM 549 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,8 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 3,3 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 47

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-metilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-

tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{21}H_{25}ClN_8O_5$ P.M. 504,93. EM 505 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,24 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,83 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,58 (s, 2H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,8 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 6H).

Ejemplo 48

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclohexilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{33}ClN_8O_5$ P.M. 573,05. EM 573 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, D6 DMSO) d 8,6 (s, 1H); 8,43 (m, 1H); 8,4 (s a, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,8 (d a, 1H, J = 9 Hz); 7,2 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 7,1 (s a, 1H); 6,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,0 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 5,95 (s a, 1H); 4,7 (s a, 2H); 4,52 (s, 2H); 4,4 (m, 1H); 4,1 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,6 (m, 2H); 2,62 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 1,65 (m, 4H); 1,5 (m, 1H); 1,2 (m, 5H).

Ejemplo 49

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico.

$C_{27}H_{34}ClN_9O_7$ P.M. 632,07. EM 632 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s

a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,1 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,6 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 50

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[2-(2-acetidin-1-il-2-oxo-etoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 530,97. EM 531 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,63 (s, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,37 (m, 3H); 4,02 (m, 2H); 3,82 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,3 (m, 2H).

Ejemplo 51

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_6$ P.M. 604,07. EM 604 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,84 (s a, 2H); 4,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,6 (s, 2H); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,9 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 3,55 (m, 4H); 3,4 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,8 (s, 3H);

2,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,4 (m, 4H).

Ejemplo 52

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 636,12. EM 636 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (m, 3H); 6,9 (m, 4H); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,59 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,72 (m, 5H); 3,11 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 53

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{40}ClN_9O_5$ P.M. 642,16. Em 642 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H), 4,63 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,83 (m, 1H); 3,6 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 2,6 (m, 4H); 2,32 (m, 1H); 1,8-1,2 (m, 10H).

Ejemplo 54

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 588,07. EM 588 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 4,38 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 3,9 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,6 (s a, 4H); 2,8 (s, 3H); 2,45 (m, 6H); 1,05 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 55

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{23}H_{27}ClN_8O_5$ P.M. 530,98. EM 531 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,58 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,75 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,63 (m, 1H); 0,7 (m, 2H); 0,5 (m, 2H).

Ejemplo 56

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-carbamoilmetoxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{20}H_{23}ClN_8O_5$ P.M. 490,91 EM 491 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,36 (d, 1H, 2,65 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,09 (d, 1H, J = 4,28 Hz); 4,88 (s, 2H); 4,62

(m, 3H); 4,33 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,77 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 57

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 600,08. EM 600 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,06 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,83 (s a, 2H); 4,64 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 4,35 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 3,86 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,53 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 2,60 (m, 4H); 1,63 (m, 1H); 0,47 (m, 2H); 0,42 (m, 2H).

Ejemplo 58

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 602,1. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,29 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,11 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,9 (m, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,53 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,28 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 3,74 (s a, 4H); 3,04 (m, 1H); 2,84 (m, 4H); 2,75 (s, 3H); 1,66 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 59

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(4-propil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 602,1. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 2H); 7,28 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 6,1 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,9 (m, 1H); 4,82 (s ,2H); 4,54 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,33 (t, 1H, J = 6,19 Hz); 3,66 (s a, 4H); 2,74 (s, 3H); 2,66 (m, 4H); 2,49 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 1,57 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 60

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{29}H_{38}ClN_9O_5$ P.M. 628,14. EM 628 $(M-H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,70 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 3,98 (t, 1H; J = 5,6 Hz); 3,6 (m, 4H); 2,78 (s, 3H); 2,55 (m, 4H); 1,9-1,2 (m, 9H).

Ejemplo 61

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{2-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{31}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 650,1. EM 650 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,27 (m, 7H); 6,90 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,85 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,32 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,6 Hz); 3,56 (m, 4H); 3,5 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,43 (m, 4H).

Ejemplo 62

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{24}H_{28}ClN_9O_6$ P.M. 574,00. MS 574 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,2 (m, 1H); 6,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,93 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,62 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,33 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 4,13 (s, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,8 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 3,76 (s a, 2H); 3,38 (m, 1H); 3,30 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 63

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{24}H_{30}ClN_9O_5$ P.M. 560,01. EM 560 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,89 (s, 2H); 4,82 (s, 2H);

4,59 (dd, 1H, J = 5,0, 4,5 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,54 (m, 4H); 2,80 (m, 7H).

Ejemplo 64

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-3-oxo-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ P.M. 602,1. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,2 (t, 1H, J = 6,2 Hz); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 3,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,83 (m, 2H); 4,61 (t, 1H, J = 4,2 Hz); 4,32 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 4,22 (s, 1H); 4,13 (s, 1H); 3,8 (m, 3H); 3,46 (m, 4H); 2,81 (s, 3H); 1,12 (q, 3H, J = 7,3).

Ejemplo 65

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{33}ClN_9O_5$ P.M. 670,55. EM 670 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,2 (m, 2H); 6,97 (m, 3H); 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 4,92 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 4,56 (t, 1H, J = 4,6 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,73 (m, 5H); 2,98 (m, 4H); 2,77 (s, 3H).

Ejemplo 66

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(fenetilcarbamoil-metoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{28}N_{31}ClN_8O_5$ P.M. 595,06. EM 595 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,2-7,02 (m, 6H); 6,83 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,76 (s, 2H); 4,57 (m, 3H); 4,3 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,74 (t, 1H, 5,6 Hz); 3,5 (t, 4H, 7 Hz); 2,80 (s, 3H); 2,76 (t, 1H, J = 7 Hz).

Ejemplo 67

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-fenetiloxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,3-7,05 (m, 7H); 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,45 (s, 2H); 4,65 (s a, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,25 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,2 (dd, 2H, J = 6,5, 6,0 Hz); 3,74 (m, 1H); 3,02 (dd, 2H, J = 6,5, 6,0 Hz); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 68

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 588,1. EM 588 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,28 (s,

1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,81 (m, 2H); 4,60 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,31 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,83 (d, 1H, 12,9 Hz); 3,76 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,81 (s, 3H), 2,72 (m, 2H); 2,51 (s, 1H); 2,27 (t, 1H, J = 12 Hz); 1,27 (s, 1H); 1,09 (d, 6H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 69

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{36}ClN_9O_5$ P.M. 602,09. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,16 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,90 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,81 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,55 (d, 1H, J = 12,0 Hz); 4,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,0 (d, 1H, J = 13 Hz); 3,72 (s, 1H); 3,05 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 2,79 (s, 3H); 2,62 (t, 1H, J = 13 Hz), 2,39 (m, 1H); 2,21 (s, 6H); 1,87 (s, 2H); 1,4-1,25 (m, 4H).

Ejemplo 70

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-{2-[2-(4-Adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-3-amino-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{34}H_{44}ClN_9O_5$ P.M. 694,24. EM 694 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,31 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,2 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H,

J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,83 (m, 2H); 4,58 (t, 1H; J = 4,8 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,74 (t, 1H, 5,48 Hz); 3,59 (t, 4H, 4,87 Hz); 2,82 (s, 3H); 2,4 (s, 4H); 2,1-1,27 (m, 17H).

Ejemplo 71

Amida del ácido (2R,3R,4S,5S)-1-[(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperidina-4-carboxílico.

$C_{26}H_{32}ClN_9O_6$ P.M. 602,05. EM 602 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 4,90 (s, 3H); 4,61 (t, 1H, J = 4,3 Hz); 4,4 (d, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,05 (d, 1H); 3,76 (t, 1H); 3,28 (m, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,75 (m, 1H); 2,5 (m, 1H); 1,83 (d, 2H); 1,63 (m, 3H).

Ejemplo 72

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{31}H_{42}ClN_9O_5$ P.M. 656,19. ClEM 656,1 $(M+H)+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,71, 2,69 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 8,71 Hz); 6,08 (d, 1H, J = 3,74 Hz); 4,90 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,72 (t, 1H, J = 4,56 Hz); 4,42 (d, 1H, J = 6,02 Hz); 4,03 (t, 1H, J = 4,56 Hz); 3,62 (s, 4H); 2,78 (s, 3H); 2,66 (s,

5H); 1,81-1,38 (m, 12H).

Ejemplo 73

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-{6-[2-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-3-amino-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{37}ClN_8O_5$ P.M. 625,13. CIEM 625,0 (M+1).

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 2,49 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 8,72, 2,49 Hz); 6,94 (d, 1H, J = 8,93 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,15); 4,83 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,58 (t, 1H, J = 4,77 Hz); 4,30 (d, 1H, J = 5,61 Hz); 4,01 (s, 1H); 3,74 (t, 1H, 5,61 Hz); 2,81 (s, 3H); 1,81-1,43 (m, 14H).

Ejemplo 74

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(1-fenil-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. = 538,01. EM 538 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,42-7,08 (m, 6H); 7,0 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,74 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,4 (q, 1H, J = 6,8 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,59 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,73 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,58 (s a, 3H).

Ejemplo 75

Éster terc-butílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-

purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico.

$C_{29}H_{38}ClN_9O_7$ P.M. 660,13. EM 660 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,28 (s a, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,81 (t, 1H, J = 5,0 Hz); 3,6 (m, 4H); 3,42 (m, 4H); 2,8 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 76

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(5-cloro-2-cianometoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{20}H_{21}ClN_8O_4$ P.M. 472,89. EM 473 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,28 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,05 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,9 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 5,5 Hz); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 77

Éster metílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

$C_{21}H_{38}ClN_7O_6$ P.M. 505,92. EM 506 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s

a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,8 (m, 4H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,78 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 78

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-amino-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

$C_{22}H_{26}ClN_7O_6$ P.M. 519,95. EM 520 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,3 (s a, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz); 6,9 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,82 (s, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,21 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,78 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 2,8 (s, 3H); 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 79

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{22}H_{26}ClN_9O_4$ P.M. 515,96. EM 516 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,4 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,2 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 4,84 (m, 4H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H; J = 5,6 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,62 (m, 4H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 80

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[1-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{28}ClN_7O_4$. P.M. 538,01. EM 538 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,39 (s a, 1H); 8,2 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,5-7,22 (m, 5H); 7,18 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,0 (d, 2H, J = 8,6 Hz); 6,05 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 5,79 (s a, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,5 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,6 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 81

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-2-cloro-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{25}Cl_2N_7O_4$. P.M. 558,43 EM 558 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz. D6DMSO) δ 8,82 (m, 1H); 8,6 (s a, 1H); 8,2 (s a, 1H); 7,43-7,02 (m, 7H); 5,95 (s a, 2H); 4,62 (s a, 2H); 4,3 (s a, 1H); 4,1 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 3,1 (d, 3H, J = 5,0 Hz); 2,42 (s a, 2H); 1,75 (s a, 2H).

Ejemplo 82

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-bencilsulfanil-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}ClN_7O_4S$. P.M. 540,05. EM 540 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,4-7,1 (m, 8H); 6,07 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 4,8 (s a, 2H); 4,61 (m,

1H); 4,35 (d, 1H; J = 5,8 Hz); 4,08 (s, 2H); 3,82 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 83

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-2-benciloxi-5-bromo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}BrN_7O_4$. P.M. 568,43. EM 568 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,42-7,23 (m, 7H); 6,97 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,79 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 84

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-fluoro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}FN_7O_4$. P.M. 507,53. EM 508 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,42-7,22 (m, 4H); 7,1-6,9 (m, 4H); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,5 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,79 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 85

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-yodo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{26}IN_7O_4$. P.M. 615,43. EM 490 $(M-1)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,42-7,18 (m, 5H); 7,02-6,82 (m, 3H); 6,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,1 (d, 2H, J = 4,9 Hz); 4,83 (s a, 2H); 4,55 (m, 1H); 4,29 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 86

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-trifluorometil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}F_3N_7O_4$. P.M. 557,54. EM 558 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,6-7,18 (m, 8H); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,21 (s, 2H); 4,83 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 3,75 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 87

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-ciano-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}N_8O_4$. P.M. 514,55. EM 515 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,63-7,2 (m, 8H); 6,06 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 5,24 (s, 2H); 4,83 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,76 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 88

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-metil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-

2-carboxílico.

$C_{26}H_{29}N_7O_4$. P.M. 503,56. EM 504 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,4-6,9 (m, 8H); 6,03 (d, 1H, J = 4,3 Hz); 5,04 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 3,7 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 89

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-vinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{29}N_7O_4$. P.M. 515,57. EM 516 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,42-7,2 (m, 7H); 6,98 (d, 1H; J = 8,5 Hz); 6,6 (dd, 1H, J = 8,2, 6,0 Hz); 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,58 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 5,1 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,58 (m, 1H); 4,26 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,72 (m, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 90

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-etinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{27}H_{27}N_7O_4$. P.M. 513,56. EM 514 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,7-7,23 (m, 7H); 7,0 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); 5,18 (s, 2H); 4,8 (s a, 2H); 4,6 (m, 1H); 4,3 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 3,75 (m, 1H); 3,3 (s, 1H); 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 91

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{30}H_{40}ClN_9O_5$. P.M. 642,18. EM 642 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,4 (s, 1H); 8,32 (s a, 1H); 7,35 (s a, 1H); 7,22 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz); 4,91 (s, 2H); 4,82 (s a, 2H); 4,6 (m, 2H); 4,33 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 4,2 (d a, 1H, J = 10,5 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 3,18 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,6 (m, 6H); 1,9 (m, 2H); 1,65-1,3 (m, 8H).

Ejemplo 92

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{34}ClN_9O_5$ P.M. 588,07. EM 588 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,62 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,5 (d a, 1H, J = 12,0 Hz); 4,36 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 4,02 (d a, 1H, J = 13 Hz); 3,79 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,2 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,79 (t, 1H, J = 13 Hz); 2,62 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,97 (m, 2H); 1,4-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 93

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{25}H_{32}ClN_9O_5$ P.M. 574,04. EM 574 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,92 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz); 6,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,6 (t, 1H, J = 4,8 Hz); 4,4 (d a, 1H, J = 12,0 Hz); 4,3 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,95 (d a, 1H, J = 13 Hz); 3,75 (t, 1H, J = 5,7 Hz); 3,1 (m, 1H); 2,8 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 1,82 (m, 2H); 1,4-1,15 (m, 2H).

Preparación A1

Escisión de BOC

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-(4-terc-butoxicarbonil)-piperazin-1-il-etoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (3 g, 4,5 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró y el residuo se concentró de nuevo en cloroformo tres veces. El producto bruto se disolvió en metanol (80 ml) y diclorometano (100 ml) y se neutralizó con resina Amberlite

IR 400 (OH). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó pasándolo a través de un lecho corto de gel de sílice (metanol al 7,5-10%/diclorometano/NH_4OH al 0,1%), produciendo 2,24 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, preparaciones A2-A3, a partir de la amina protegida apropiada, usando procedimientos análogos al de la preparación A1.

Preparación A2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación A3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B1

Acoplamiento de Amida

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se añadieron EDCI (44 mg, 0,23 mmoles), HOBT (30 mg, 0,22 mmoles) y DMAP (40 mg) a una mezcla de ácido (2R,3R,4S,5S)(2-{[9-(4-Azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-

tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético (60 mg, 0,116 mmoles) y piperazin-2-ona (35 mg, 0,35 mmoles) en DMF anhidro (3 ml). Después de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se pre-adsrorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 6-8%/diclorometano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM 600 $(M+H)^+$.

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, preparaciones B2-B38, a partir de la amina apropiada, usando procedimientos análogos al de la preparación B1.

Preparación B2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R))-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-fenilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R))-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-dimetilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R))-3-azido-5-{6-[2-(bencilcarbamoil-metoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-propilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-dipropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-

[(2-metoxi-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-metilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclohexilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B14

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-4-[(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico.

Preparación B15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(2-azetidin-1-il-2-oxo-etoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B16

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-

[2-oxo-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B19

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B20

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclopropilcarbamoilmetoxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B21

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-carbamoilmetoxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B22

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B23

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-

purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B24

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-oxo-2-(4-propil-piperazin-1-il)-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B25

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B26

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{2-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B27

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-etil-3-oxo-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B28

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-{2-[4-(2-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B29

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(fenetilcarbamoil-metoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-

tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B30

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B31

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B32

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-(6-{2-[2-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-5-cloro-bencilamino}-purin-9-il)-3-azido-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B33

Amida del ácido (2R,3R,4S,5S)-1-[(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperidina-4-carboxílico.

Preparación B34

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido -5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-cicloheptil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B35

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-5-{6-[2-(adamantan-2-ilcarbamoilmetoxi)-5-cloro-bencilamino]-purin-9-il}-3-azido-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B36

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-oxo-2-(4-terc-butiloxicarbonil)-piperazin-1-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B37

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-terc-butiloxicarbonilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación B38

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[2-(4-terc-butiloxicarbonil-metilamino-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación C1

Desprotección de Éster t-Butílico

Ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Se añadió éster terc-butílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético (1 g, 1,9 mmoles) a ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se

concentró y el residuo se concentró de nuevo en cloroformo tres veces, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma.

E.M. 518 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,5 (m, 2H); 7,38 (s a, 1H); 7,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,95 (d, 1H; J = 8,0 Hz); 6,0 (d, 1H; J = 4,0 Hz); 5,0 (m, 1H); 4,85 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,4 (m, 2H); 2,8 (s, 3H).

Preparación D1

Alquilación de Fenol

Éster etílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Se añadió hidruro sódico (115 mg, 4,8 mmoles) a una solución de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-hidroxi-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (2,06 g, 4,37 mmoles) en DMF anhidro (30 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se añadió bromoacetato de etilo (0,58 ml, 5,25 mmoles) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con metanol y se concentró. El residuo se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2-6%/diclorometano), produciendo 1,7 g de producto en forma de un sólido incoloro. EM 546 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz. CD_3OD) δ 8,34 (s a, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,22 (dd, 1H; J = 8,9, 2,6 Hz); 6,9 (d, 1H; J = 8,9 Hz); 6,02 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 5,07 (dd, 1H, J = 7,1, 4,9 Hz); 4,85 (s a, 2H); 4,8 (s, 2H); 4,42 (m, 2H); 4,25 (q, 2H, J = 6,9 Hz); 3,0 (s, 1H); 2,85 (s, 3H); 1,28 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, preparaciones D2-D3, a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la preparación D1.

Preparación D2

Éster metílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Preparación D3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-cianometoxi-bencilamino-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación E1

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hdiroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

A una mezcla de éster metílico del ácido 4-acetoxi-3-azido-5-(6-cloropurin-9-il)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (485 mg, 1,27 mmoles) y metanol anhidro (20 ml) se añadió

trietilamina (0,51 ml, 3,8 mmoles) y la reacción se calentó a 50°C en condiciones anhidras. La reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. Se añadió metilamina (3,8 ml, 1,0 M en MeOH) a la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas más. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se pre-adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2, MeOH al 2,5%, EtOAc), produciendo el compuesto del título.

$C_{24}H_{29}ClN_{10}O_5$. P.M. 573,02. EM 573,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (s a, 1H); 7,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 4,98 (cuart., 1H, J = 5,5 Hz); 4,64 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 4,12 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 3,57-3,51 (mult., 4H); 2,72-2,62 (mult., 5H); 2,51-2,45 (mult., 4H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones E2-E18, se prepararon mediante procedimientos análogos al de la Preparación E1, usando la bencil amina apropiada.

Preparación E2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{25}H_{24}ClN_9O_4$. P.M. 549,98. EM 550,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,49-7,45 (mult., 2H); 7,40 a 7,35 (mult., 2H); 7,30 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,20 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,71 (s a, 2H); 4,52-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,30 (mult., 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclobutilmetoxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 527,97. EM 527,7 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,64 (s a, 2H); 4,48 (s a, 1H); 4,30-4,32 (mult., 1H); 3,97 (d, 2H, J = 6,2 Hz); 2,71 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,03 (s a, 2H); 1,86 (s a, 4H).

Preparación E4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidrotetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 580,01. EM 579,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,43 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,28 (t, 1H, J = 8,2 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz); 7,10-7,00 (mult., 4H); 6,86 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,5 Hz); 4,71 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,72 (s, 3H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{27}H_{28}ClN_9O_6$. P.M. 610,03. EM 609,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (s a, 1H); 7,05-7,00 (mult., 2H); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,10 (s, 2H); 4,95 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,69 (s a, 2H); 4,49-4,48 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 89,0 - 95,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. P.M. 584,43. EM 583,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,45 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,45-7,32 (mult., 3H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,10 (s a, 1H); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,98-4,90 (mult., 1H); 4,69 (s a, 2H); 4,48-4,44 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación E7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 79,0 - 84,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. P.M. 584,43. EM 584,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,44 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,47-7,41 (mult., 2H); 7,25-7,20 (mult., 1H); 7,15-7,05 (mult., 2H); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 5,17 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,70 (s a, 2H); 4,49 (s a, 1H); 4,32 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación E8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-

hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 66,0 - 70,0°C

$C_{25}H_{23}Cl_2N_9O_4$. P.M. 584,43. EM 584,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,67-7,61 (mult., 1H); 7,52-7,48 (mult., 1H); 7,41-7,34 (mult., 2H); 7,27-7,18 (mult., 1H); 7,11 (d, 2H, J = 9,1 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,70 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

Preparación E9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 543,97. EM 544,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99-5,97 (mult., 1H); 4,97-4,95 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 1H); 4,01-3,88 (mult., 2H); 3,83-3,72 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 4H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,75-1,62 (mult., 1H).

Preparación E10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-[5-cloro-2-(4-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 88,0 - 95,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 564,01. EM 564,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,45 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 7,27-7,16 (mult., 4H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,5 Hz); 4,68 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,34 (s, 3H).

Preparación E11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 58,0 - 62,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 564,01. EM 564,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,35 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,20-7,15 (mult., 3H); 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,32 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,12 (s, 2H); (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,68 (s a, 2H); 4,50-4,47 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,28

(s, 3H).

Preparación E12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-metil-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 80,0 - 84,0°C

$C_{26}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 564,01. EM 564,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H), 8,24 (s, 1H); 7,28-7,24 (mult., 3H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,13-7,05 (mult., 3H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,13 (s, 2H), 4,96 (cuart., 1H, J = 5,7 Hz); 4,69 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,28 (s, 3H).

Preparación E13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2-metoxibenciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 580,01. EM 580,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,36 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,41 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,7 Hz); (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05-6,99 (mult., 3H); 6,92 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,09 (s, 2H); 4,98-4,90 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H);

4,48-4,42 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 3,80 (s, 3H); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz).

Preparación E14

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 86,0 - 90,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. P.M. 539,94. EM 540,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,39 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,03 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 5,6 Hz); 4,64 (s a, 2H); 4,49-4,47 (mult., 1H); 4,32 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

$C_{26}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 580,01. EM 580,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,37 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,19 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz); 6,28 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,98-4,90

(mult., 1H); 4,63 (s a, 2H); 4,46-4,42 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 3,70 (s, 3H); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación E16

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-ciclopentilmetoxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{24}H_{28}ClN_9O_4$. P.M. 542,00. EM 541,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,33 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,17 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,95-4,90 (mult., 1H); 4,62 (s a, 2H); 4,47-4,43 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 3,85 (d, 2H, J = 6,9 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,8 Hz); 2,32-2,21 (mult., 1H); 1,78-1,66 (mult., 2H); 1,60-1,42 (mult., 4H); 1,37-1,25 (mult., 2H).

Preparación E17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-{5-cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]-bencilamino}-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{31}H_{35}ClN_{10}O_6$. P.M. 679,14. EM 678,7 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (cuart., 1H, J = 5,0 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,40 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,27-7,17 (mult., 2H); 7,05-7,03 (mult., 1H); 7,03-6,98 (mult., 3H); 6,84 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,30-6,25 (mult., 1H); 5,99-5,92 (mult., 1H); 5,12 (s, 2H); 4,95-4,88 (mult., 1H); 4,73-4,65 (mult.,

2H); 4,45-4,41 (mult., 1H); 4,30-4,26 (mult., 1H); 4,07-4,00 (mult., 2H); 3,55-3,45 (mult., 4H); 2,67-2,60 (mult., 5H); 2,42-2,37 (mult., 4H).

Preparación E18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{30}H_{36}ClN_9O_9$. P.M. 702,13. EM 702,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72-8,65 (mult., 1H); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,3 Hz); 7,06 (s a, 1H); 7,03 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,38 (s a, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz); 4,95 (t, 1H, J = 5,8 Hz); 4,65 (s a, 2H); 4,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 4,51-4,45 (mult., 1H); 4,39-4,35 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 2H); 4,21-4,16 (mult., 1H); 4,08-3,99 (mult., 2H); 2,67 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 1,35 (d, 6H, J = 11,4 Hz); 1,25 (s, 6H).

Preparación F1

Éster terc-butílico del ácido (5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-2-metilcarbamoiltetrahidrofuran-3-il)-carbámico.

A una mezcla de éster terc-butílico del ácido [5-(6-cloropurin-9-il)-4-hidroxi-2-metilcarbamoil-tetrahidrofuran-3-il]-carbámico (500 mg, 1,2 mmoles) y (3-metilisoxazol-5-

ilmetoxi)bencilamina (1,4 mmoles) en etanol anhidro (10 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmoles) y la reacción se calentó a 65°C. La reacción se agitó a reflujo durante 15 horas en condiciones anhidras. Después se retiró el disolvente mediante evaporación rotatoria y el producto se pre-adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título.

P.f. 135,0 - 137,0°C

$C_{28}H_{33}ClN_8O_7$. P.M. 629,08. EM 629,2 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s a, 1H); 8,41-8,33 (mult., 2H); 8,19 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s a, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 6,47 (s, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 5,91 (s a, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,63 (s a, 2H); 4,55-4,43 (mult., 1H); 4,28-4,17 (mult., 2H); 2,63 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,20 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

Preparación G1

Éster terc-butílico del ácido (2R,3R,4S,5S)-(2-{[9-(4-azido-3-hidroxi-5-metilcarbamoil-tetrahidro-furan-2-il)-9H-purin-6-ilamino]-metil}-4-cloro-fenoxi)-acético.

Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmoles) a una solución de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (302 mg, 0,9 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 2-

aminometil-4-cloro-fenoxi acético (290 mg, 1,07 mmoles) en etanol a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70°C durante 2,5 horas, se enfrió y el sólido resultante se lavó con etanol frío y se secó, produciendo 420 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Como alternativa, el producto podría purificarse por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2-5%/diclorometano). EM 574 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,32 (s a, 1H); 7,18 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,95 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 5,03 (dd, 1H, J = 7,1, 4,9 Hz); 4,82 (s a, 2H); 4,83 (s, 2H); 4,39 (m, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,8 (s, 3H); 1,4 (s, 9H).

De una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos, Preparaciones G2-G30, a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la preparación G1.

Preparación G2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 94,0 - 98,0°C; $C_{23}H_{23}ClN_{10}O_5$. P.M. 554,96. EM 555,1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,29 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 5,97 (d, 1H, J

= 6,4 Hz); 5,29 (s, 2H); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,6 Hz); 4,63 (s a, 2H); 4,48-4,42 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,19 (s, 3H).

Preparación G3

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 543,97. EM 544,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99-5,97 (mult., 1H); 4,97-4,95 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 1H); 4,01-3,88 (mult., 2H); 3,83-3,72 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 4H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,75-1,62 (mult., 1H).

Preparación G4

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{23}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 543,97. EM 544,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,21 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,06 (s a, 1H); 6,99 (d, 1H, J = 8,7

Hz); 6,31 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, J = 2,1 Hz); 5,99-5,97 (mult., 1H); 4,97-4,95 (mult., 1H); 4,65 (s a, 2H); 4,50-4,45 (mult., 1H); 4,35-4,29 (mult., 1H); 4,01-3,88 (mult., 2H); 3,83-3,72 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,59-3,53 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 4H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,75-1,62 (mult., 1H).

Preparación G5

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 182,0 - 185,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_5$. P.M. 539,94. EM 540,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,23 (s, 1H); 7,68 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,03 (s a, 1H); 6,60 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,45 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 1,9 Hz); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,96 (cuart., 1H, J = 6,0 Hz); 4,60 (s a, 2H); 4,51-4,45 (mult., 1H); 4,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,66 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G6

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 85,0 - 87,0°C

$C_{25}H_{26}ClN_9O_5$. P.M. 568,00. EM 568,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,33 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,02 (s a, 1H); 6,28 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 6,06 (s, 1H); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 4,93 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,86 (s, 2H); 4,59 (s a, 2H); 4,47-4,42 (mult., 1H); 4,29 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz); 2,21 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

Preparación G7

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(5-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{26}H_{29}ClN_{10}O_5$. P.M. 597,04. EM 597,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,45 (s, 1H); 8,34 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,22-7,16 (mult., 1H); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 6,29 (s a, 1H); 6,22 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,92 (s a, 1H); 4,56 (s a, 2H); 4,48-4,41 (mult., 1H); 4,36-4,22 (mult., 1H); 3,28 (s a, 2H); 2,63 (d, 1H, J = 4,6 Hz); 2,14-2,04 (mult., 6H).

Preparación G8

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 88,0 - 92,0°C

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. P.M. 556,99. EM 557,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,52-8,40 (mult., 2H); 8,24 (s, 1H); 7,84 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 7,77 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,08 (s a, 1H); 6,31 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,51 (s, 2H); 5,00-4,91 (mult., 1H); 4,72 (s a, 2H); 4,49 (s a, 1H); 4,32 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación G9

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 95,0 - 100,0°C.

$C_{26}H_{23}ClN_{10}O_4S$. P.M. 607,05. EM 607,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,49 (s a, 2H); 8,24 (s, 1H); 8,11 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,52 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,44 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,26 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,10 (s a, 1H); 6,32 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,99 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,67 (s, 2H); 5,00-4,96 (mult., 1H); 4,80 (s a, 2H); 4,49 (s a, 1H); 4,32 (s a, 1H); 2,66 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Preparación G10

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[2-(benzofuran-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamino]-purin-9-il}-4-

hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 89,0 -100,0°C

$C_{27}H_{24}ClN_9O_5$. P.M. 590,00. EM 590,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (cuart., 1H, J = 4,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,41 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,63 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,31 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 7,26-7,20 (mult., 3H); 7,07 (mult., 2H); 6,31 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,98 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,35 (s, 2H); 4,95 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,66 (s a, 2H); 4,48 (s a, 1H).

Preparación G11

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 96,0 - 99,0°C

$C_{22}H_{21}ClN_{10}O_4S$. P.M. 556,99. EM 557,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,51 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,24 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,12-7,07 (mult. 2H); 6,29 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,57 (s, 2H); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,67 (s a, 2H); 4,49-4,41 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G12

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-

hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 91,0 - 112,0°C

$C_{23}H_{22}ClN_9O_4S$. P.M. 556,01. EM 556,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,52 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,25-7,18 (mult., 2H); 7,13 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,03 (s a, 1H); 7,01-6,98 (mult., 1H); 6,30 (s a, 1H); 5,97 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 5,34 (s, 2H); 4,97-4,90 (mult., 1H); 4,62 (s a, 2H); 4,48-4,41 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G13

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(quinolin-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 117,0 - 120,0°C

$C_{28}H_{25}ClN_{10}O_4$. P.M. 601,03. EM 601,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz); 8,47 (s a, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,24 (s, 1H); 8,03-7,92 (mult., 2H); 7,80-7,67 (mult., 2H); 7,58 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,1 Hz); 7,12 (s a, 1H); 7,07 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,97 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,42 (s, 2H); 4,95 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,78 (s a, 2H); 4,51-4,44 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 2,64 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G14

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 105,0 - 107,0°C

$C_{22}H_{22}ClN_{11}O_4S$. P.M. 572,01. EM 572,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,42 (s a, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,27 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,09 (s a, 1H); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 5,57 (s, 2H); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,63 (s a, 2H); 4,49-4,42 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 2,70-2,60 (mult., 6H).

Preparación G15

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

P.f. 115,0 - 119,0°C

$C_{29}H_{26}ClN_9O_4$. P.M. 600,04, EM 600,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,44 (s, 1H); 8,38 (s a, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,98-7,86 (mult., 2H); 7,70 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 7,59-7,43 (mult., 3H); 7,32-7,21 (mult. 2H); 7,06 (s a, 1H); 6,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,4 Hz); 5,61 (s, 2H); 4,93 (cuart., 1H, J = 5,6 Hz); 4,62 (s a, 2H); 4,49-4,42 (mult. 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 2,64 (d, 3H, J = 4,8

Hz).

Preparación G16

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-hidroxibencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s a, 1H); 8,63 (cuart., 1H, J = 4,6 Hz), 8,45 (s, 1H); 8,40 (s a, 1H); 8,25 (s ,1H); 7,05 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,30 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 4,94 (cuart., 1H, J = 5,8 Hz); 4,56 (s a, 2H); 4,49-4,43 (mult., 1H); 4,30 (d, 1H, J = 2,9 Hz); 2,65 (d, 3H, J = 4,6 Hz).

Preparación G17

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-2-cloro-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G18

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(5-cloro-2-fenetiloxi-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G19

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(1-fenil-etoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G20

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G21

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-{6-[1-(2-benciloxi-5-cloro-fenil)-etilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G22

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-bromo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G23

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-fluoro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G24

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-benciloxi-5-yodo-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G25

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-trifluorometil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G26

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-

5-ciano-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G27

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-metil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G28

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-vinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G29

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-[6-(2-benciloxi-5-etinil-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación G30

Metilamida del ácido 3-azido-5-{6-[5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

$C_{24}H_{25}ClN_{10}O_5$. P.M. 568,98. EM 569,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (cuart., 1H, J = 4,8 Hz); 8,40 (s, 1H); 8,35 (s a, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,07 (s a, 1H); 6,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,85-4,77 (mult., 1H); 4,67-4,52 (mult., 2H); 4,49-4,42 (mult., 1H); 4,39-4,32 (mult., 1H); 2,65 (d, 3H, J = 4,8

Hz); 2,38 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).

Preparación H1

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se añadió trietilamina (4,4 ml, 0,032 ml) a una solución de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-acetoxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico (4 g, 0,011 mmoles) en metanol (80 ml). Después de agitar durante 15 horas, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5%/diclorometano), produciendo 2,7 g (77%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM 339 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,62 (s a, 1H); 5,98 (d, 1H, J = 6,7 Hz); 5,07 (t, 1H, J = 6,2 Hz); 4,65 (dd, 1H, J = 5,4, 2,7 Hz); 4,58 (m, 1H); 4,2 (s a, 1H); 2,88 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 1,67 (s a, 1H).

Preparación I1

Preparación alternativa de metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloropurin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico.

A una solución de 4-azido-2-(6-cloropurin-9-il)-5-metilcarbamoil-tetrahidrofuran-3-il éster del ácido acético (1,1 g, 2,9 mmoles) en metanol anhidro (100 ml) enfriada a 0°C, se añadió metilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en

condiciones anhidras. Después de la retirada del disolvente mediante evaporación rotatoria, el sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 7%/CH_2Cl_2), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

$C^{11}H^{11}ClN_8O_3$. P.M. 338,72. EM 339,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,22 (cuart., 1H, J = 4,2 Hz); 6,41 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 2,1 Hz); 6,12 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,03 (cuart., 1H, J = 5,2 Hz); 4,57-4,47 (mult., 1H); 4,41 (d, 1H, J = 3,9 Hz); 2,61 (d, 3H, J = 4,2 Hz).

Preparación J1

Glicosidación

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(6-cloro-purin-9-il)-4-acetoxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Se suspendió 6-cloropurina (20,4 g, 0,132 moles) en hexametil disilazano (165 ml) y se calentó a 110°C. Después de 2 h, la mezcla ahora homogénea se concentró y el residuo sólido se concentró de nuevo en tolueno 2 x y se colocó en alto vacío durante 1 hora. El sólido resultante se combinó con metilamida del ácido 1,2-bis-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-ribofuranoico (12,7 g, 0,044 moles) y se disolvió en dicloroetano anhidro (350 ml). Se añadieron tamices moleculares de 4A en polvo (15 g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió TMSOTf (16,0 ml, 0,088 moles)

y después la reacción se calentó a 60°C durante dos horas, se enfrió y se interrumpió por la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). Se añadió acetato de etilo (350 ml) y la mezcla se filtró a través de vidrio sinterizado. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetonitrilo al 15 y después al 20%/diclorometano), produciendo el compuesto del título (10,6 g) en forma de una espuma blanquecina. EM 381 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,8 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,6 (s a, 1H); 6,13 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 5,87 (dd, 1H, J = 7,0, 5,6 Hz); 4,85 (dd, 1H, J = 5,6, 3,0 Hz); 4,58 (d, 1H, J = 3,0 Hz); 2,9 (d, 1H, J = 4,9 Hz); 2,11 (s, 3H).

El siguiente compuesto, Preparación J2, se preparó a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos a los de la Preparación J1.

Preparación J2

Metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-azido-5-(2,6-dicloro-purin-9-il)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico.

Preparación K1

Metilamida del ácido 1,2-bis-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-ribofuranurónico.

Se disolvió metilamida del ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-O-

isopropilideno-α-D-ribofuranurónico (12 g, 0,05 mmoles) en ácido acético (150 ml) y anhídrido acético (50 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución de ácido sulfúrico (1 ml disuelto en 5 ml de ácido acético). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato sódico (2 l) y después se extrajo con cloroformo (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x), $NaHCO_3$ saturado (2x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, produciendo una mezcla de acetatos anoméricos en forma de un aceite castaño.

Preparación L1

Metilamida del ácido 3-azido-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico.

Se añadió cloruro de oxalilo (15 ml) a una solución de ácido 3-azido-3-desoxi-α-D-ribofuranoico (30 g) en THF anhidro (250 ml) a 0°C. Se añadió DMF (1 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el que comenzó el desprendimiento de gas. Después de cinco horas, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de metilamina en THF (260 ml de una solución 2 M). Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con cloroformo (3x). Las capas

orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,39 (s a, 1H); 5,80 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,67 (dd, 1H, J = 4,0, 3,7 Hz); 4,42 (d, 1H, J = 9,3 Hz); 3,6 (dd, 1H, J = 9,3, 4,0 Hz); 2,9 (d, 3H, J = 5,0 Hz); 1,54 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

Preparación M1

Éster metílico del ácido (2S,3S,4R,5R)-4-acetoxi-3-azido-5-(6-cloropurin-9-il)-tetrahidrofuran-2-carboxílico.

Se combinaron una solución de 6-cloropurina (4,96 g, 32 mmoles) y hexametildisilizano (40 ml) y se calentó a 100°C durante 3 horas en condiciones anhidras. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró hasta dar un sólido en el evaporador rotatorio usando tolueno anhidro (3 x 50 ml) para ayudar a retirar el disolvente. El sólido se bombeó a alto vacío durante 15 minutos y después se añadió acetonitrilo anhidro (50 ml). Se disolvió éster metílico del ácido 1,2-bis-O-acetil-3-azido-3-desoxi-D-ribofuranurónico (3,09 g, 10,7 nmoles) en acetonitrilo anhidro (20 ml) y se añadió a la reacción.

Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (7,5 ml, 41,4 mmoles). La reacción se agitó a 70°C en condiciones anhidras durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Se añadió agua (160 ml) y la mezcla de reacción se extrajo

con EtOAc (4 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando un sólido en el evaporador rotatorio. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (mezcla 7:3 de hexano:EtOAc), produciendo 2,88 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

P. f. 94,0 - 96,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 6,36 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 5,83 (t, 1H, J = 5,4 Hz); 4,83-4,77 (mult., 1H); 4,65 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 3,84 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

Preparación N1

Éster metílico del ácido 1,2-Bis-O-acetil-3-azido-3-deoxi-D-ribofuranurónico.

Se combinaron éster metílico del ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico (4,85 g, 20 mmoles), H_2SO_4 concentrado (5,5 ml), ácido acético glacial (65 ml) y anhídrido acético (18 ml, 20 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 15 horas. La mezcla de reacción después se recogió en agua (500 ml), se neutralizó con hidróxido sódico sólido a pH 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio dando un sólido que se purificó por cromatografía ultrarrápida (mezcla 2:1 hexano:EtOAc), produciendo 3,09 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro

transparente.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,18 (s, 1H); 5,33 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,53 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 4,44-4,38 (mult., 1H); 3,83 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,08 (s, 3H).

Preparación O1

Éster metílico del ácido 3-azido-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico.

A una solución de ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-isopropilideno-α-D-ribofuranurónico (4,23 g, 18 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió carbonato potásico (3 g, 22 mmoles) y yodometano (2,3 ml, 37 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 15 h. La mezcla de reacción después se recogió en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (500 ml), NaHCO acuoso saturado (2 x 500 ml) y NaCl acuoso saturado (500 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en un evaporador rotatorio dando un aceite. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (mezcla 7:3 de hexano:EtOAc), produciendo 4,45 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,89 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 4,74-4,68 (mult., 1H); 4,53 (d, 1H, J = 9,6 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,69-3,63 (mult., 1H); 1,55 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

Preparación P1

Ácido 3-azido-3-desoxi-1,2-isopropilideno-α-D-

ribofuranurónico.

Se trató una solución de 3-azido-1,2,5,6-bis-O-isopropilideno-3-desoxi-D-alofuranosa (451 g, 1,58 moles) en éter dietílico (4,5 l) con ácido peryódico (540 g, 2,37 moles) a temperatura ambiente que se mantuvo con un baño de agua. Después de 24 horas, Las sales precipitadas se filtraron y se lavaron con éter. El filtrado se concentró y el aldehído bruto se añadió a una mezcla de cloroformo (2,5 l), acetonitrilo (2,5 l) y agua (3,4 l). A esta mezcla agitada vigorosamente se añadió peryodato sódico (1211 g, 5,67 moles) y tricloruro de rutenio hidrato (14,5 g, 0,69 moles) a temperatura ambiente mantenida con un baño de agua. Después de 20 horas, la mezcla se diluyó con cloroformo (4 l) y agua (4 l) y la mezcla se filtró a través de un filtro Celite®. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (2 l) y acetato de etilo (3 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 l). La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 l). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, dando 208 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, puro por tlc y RMN. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,5 (s a, 1H); 5,95 (d, 1H, J =

3,7); 4,8 (dd, 1H, J = 4,0, 3,7 Hz); 4,6 (d, 1H, J = 9,5 Hz); 3,72 (dd, 1H, J = 9,5, 4,0 Hz); 1,58 (s, 3H); 1,38 (s, 3H).

Preparación Q1

3-Azido-1,2,5,6-bis-O-isopropilideno-3-deoxi-D-alofuranosa.

Se añadió gota a gota anhídrido tríflico (1500 g, 5,3 moles) a una solución de piridina (493 g, 6,2 moles) en diclorometano (7,5 l) a -15°C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 1,2,5,6-bis-O-isopropilideno-D-glucofuranosa (735 g, 2,84 moles) en forma de una solución en diclorometano (2,5 l). Después de 1 hora, la reacción se interrumpió por la adición gota a gota de agua (4 l) dejando que la temperatura de la reacción se calentara a 0°C. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó son sulfato sódico, se filtró y se concentró dando un aceite rojo. El triflato se disolvió inmediatamente en DMF (8 l), se trató con NaN_3 (554 g, 8,5 moles) y se calentó a 35°C. Después de 18 horas, la mezcla se vertió en agua (12 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 l). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 3 l) y salmuera (1 x 3 l), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (mezcla 6:1 de hex/EtOAc y después mezcla 4:1 de hex/EtOAc), produciendo 228 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,77 (d, 1H, J = 3,7 Hz); 4,7 (dd, 1H, J = 4,4, 3,7 Hz);

4,15 (m, 2H); 4,0 (m, 2H); 3,5 (dd, 1H, J = 9,1, 4,4 Hz); 1,56 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

Preparación R1

5-Cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencilamina.

Una solución de HCl al 30% en éter (0,5 ml) se añadió a una solución de éster terc-butílico del ácido [5-cloro-2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-bencil]-carbámico (146 mg, 0,43 mmoles) en metanol (5 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró y se trituró en éter, se filtró, se lavó con éter y se secó produciendo 76 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,4 (m, 2H); 7,04 (m, 1H); 4,91 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,79 (s, 2H).

Preparación S1

Éster terc-butílico del ácido (5-cloro-2-cianometoxi-bencil)-carbámico.

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,45 g, 2,03 mmoles) a una solución de (2-aminometil-4-cloro-fenoxi)-acetonitrilo (0,2 g, 1,01 mmoles) y trietilamina (0,57 ml, 4 mmoles) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con una solución de HCl 1 N (1x), una solución saturada de bicarbonato sódico (1x) y salmuera (1x), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-

10%/hexanos), produciendo 218 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,3 (m, 2H); 6,92 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,91 (s a, 1H); 4,78 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 1,41 (s, 9H).

Preparación T1

Éster terc-butílico del ácido 2-aminometil-4-cloro-fenoxi acético.

Se añadió niquel Raney (~0,5 g) a una solución de éster t-butílico del ácido 2-ciano-4-clorofenoxi acético (560 mg, 0,21 mmoles) en metanol (25 ml) que contenía 1 ml de hidróxido amónico saturado. La mezcla se colocó en una atmósfera de 275,79 kPa de hidrógeno y se agitó durante dos horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre HCl 1 N y éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter. La capa acuosa se basificó a ~pH 10 con una solución de K_2CO_3 y se extrajo con éter (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, produciendo 360 mg del compuesto del título en forma de un aceite.

EM 272 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H); 7,12 (d, 1H; J = 8,7 Hz); 6,61 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,5 (s, 2H); 3,85 (s, 2H); 2,62 (s a, 2H); 1,41 (s, 9H).

Preparación U1

Éster terc-butílico del ácido 2-ciano-4-clorofenoxi acético.

Se añadió hidruro sódico (96 mg, 4,1 mmoles) a una solución de 2-ciano-4-cloro-fenol (0,5 g, 3,26 mmoles) en DMF anhidro (6 ml) a -10°C. Después de 15 minutos, la mezcla comenzó a ser homogénea y se añadió gota a gota bromoacetato de t-butilo. Después de 2 horas, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), produciendo 850 mg del compuesto del título en forma de un jarabe incoloro (97%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,46 (dd, 1H, J = 9,1, 2,7 Hz); 6,78 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,63 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

Preparación V1

(-)-5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

Después de convertir el clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)bencilamina en su base libre, la base libre se sometió a HPLC quiral, produciendo el compuesto del título.

$[\alpha]_{22}$ = -23,57° (c = 0,140, MeOH)

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H);

3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

El siguiente compuesto, Preparación V2, se preparó usando procedimientos análogos al de la Preparación V1.

Preparación V2

(+)-5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

Después de convertir el clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)bencilamina en su base libre, la base libre se sometió a HPLC quiral, produciendo el compuesto del título.

$[\alpha]_{22}$= +16,32° (c = 0,190, MeOH).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W1

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bencilamina.

Se añadió una solución de 5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzonitrilo (412 mg, 1,54 mmoles) en THF anhidro (15 ml) a una solución de hidruro de litio y aluminio (3,53 ml, 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente en condiciones anhidras, después de lo cual se enfrió a 0°C y se añadió NaOH acuoso 1 N (0,54 ml). La reacción se agitó durante 0,5 horas a 0°C

y después los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con THF. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y el sólido resultante se disolvió en 30 ml de etanol absoluto. Se añadió una solución de clorhidrato acuoso (1,0 N, 1,7 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el sólido resultante se trituró con Et_2O, produciendo el compuesto del título.

$C_{13}H_{19}ClN_2O_2$. P.M. 270,76. EM 271,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,40 (mult., 2H); 7,13 (d, 1H, J = 5,9); 4,34 (s a, 2H); 4,15 (s, 2H); 3,79 (s a, 4H); 3,35-3,25 (mult., 4H); 3,08 (s a, 2H); 2,83 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones W2-W26, se prepararon a partir del benzonitrilo apropiado usando procedimientos análogos a los de la Preparación W1.

Preparación W2

Clorhidrato de 2-benciloxi-5-cloro-bencilamina.

P.f. 150,5 - 152,5°C

$C_{14}H_{14}ClNO$. P.M. 247,73. EM 248,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,47-7,38 (mult., 2H); 7,43 a 7,33 (mult., 3H); 7,32-7,25 (mult., 1H); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,14 (s, 2H); 3,96 (s, 2H).

Preparación W3

Clorhidrato de 5-cloro-2-ciclobutilmetoxibencilamina

P.f. 168,0 - 170,0°C

$C_{12}H_{16}ClNO$. P.M. 225,72. EM 225,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s a, 3H); 7,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 3,97 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 3,92 (s a, 2H); 2,76-2,71 (mult., 1H); 2,09-1,97 (mult., 2H); 1,97-1,77 (mult., 4H).

Preparación W4

Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 159,0 - 160,0°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. P.M. 277,75. EM 277,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s a, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,06-7,00 (mult., 2H); 6,87 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 5,13 (s, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,74 (s, 3H).

Preparación W5

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 212,0 - 213,0°C.

$C_{16}H_{18}ClNO_3$. P.M. 307,78. EM 307,8 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s a, 3H); 7,50 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,96 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,86 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 5,09 (s, 2H);

3,98 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

Preparación W6

Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 164,0 - 166,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s a, 3H); 7,58 (s, 1H); 7,52 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,50-7,37 (mult., 4H); 7,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,19 (s, 2H); 4,02 (s a, 2H).

Preparación W7

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-bencilamina.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 3H); 7,85-7,80 (mult., 1H); 7,55-7,45 (mult., 2H); 7,45-7,35 (mult., 3H); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,22 (s, 2H); 4,00 (d, 2H, J = 5,2 Hz).

Preparación W8

Clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 105,5 - 108,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W9

Clorhidrato de 5-cloro-2-(4-metil-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 155,0 - 157,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 3H); 7,50 (d, 1H, J =

2,7 Hz); 7,40-7,35 (mult., 3H); 7,17 (d, 2H, J = 7,7 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,11 (s, 2H); 3,96 (s a, 2H); 2,28 (s, 3H).

Preparación W10

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-metil-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 176,0 - 178,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s a, 3H); 7,53 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,45-7,38 (mult., 2H); 7,25-7,17 (mult., 4H); 5,15 (s, 2H); 3,97 (d, 2H, J = 5,4 Hz); 2,31 (s, 3H).

Preparación W11

Clorhidrato de 5-cloro-2-(3-metil-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 137,0 - 140,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s a, 3H); 8,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,29-7,22 (mult., 3H); 7,12 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 5,12 (s, 2H); 4,02-3,97 (mult., 2H); 2,30 (s, 3H).

Preparación W12

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2-metoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 199,5 - 200,5°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. P.M. 277,75. EM 278,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s a, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,33 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 7,5 Hz); 7,12 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,94 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 5,12 (s, 2H); 3,97 (s a, 2H); 3,81 (s, 3H).

Preparación W13

Clorhidrato de 5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 137,0 - 140,0°C

$C_{12}H_{12}ClNO_2$. P.M. 237,7. EM 238,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s a, 3H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,62 (s, 1H); 5,03 (s, 2H); 3,92 (cuart., 2H, J = 5,7 Hz).

Preparación W14

5-Cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-bencilamina.

P.f. 142,0 - 147,0°C

$C_{15}H_{16}ClNO_2$. P.M. 277,75. EM 278,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (s a, 2H); 8,25 (s a, 1H); 7,50 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,43-7,36 (mult., 3H); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,95-6,90 (mult., 2H); 5,07 (s, 2H); 3,96-3,90 (mult., 2H); 3,73 (s, 3H).

Preparación W15

5-Cloro-2-ciclopentilmetoxibencilamina.

P.f. 155,0 - 157,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s a, 3H); 7,47 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,36 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,5 Hz); 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 3,94 (s a, 2H); 3,88 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,32 (sept., 1H, J = 7,5 Hz); 1,80-1,70 (mult., 2H); 1,62-1,45 (mult., 4H); 1,38-1,28 (mult., 2H).

Preparación W16

Clorhidrato de 5-cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]bencilamina.

$C_{20}H_{25}ClN_2O_3$. P.M. 376,89. EM 377,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s a, 3H); 7,51 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,31 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 7,12 (d, 2H, J = 8,9 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,14 (s, 2H); 4,47-4,27 (mult., 2H); 4,02-3,98 (mult., 2H); 3,98-3,70 (mult., 4H); 3,59-3,39 (mult., 4H); 3,35-3,25 (mult., 2H).

Preparación W17

Clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 105,5 - 108,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W18

Clorhidrato de 5-cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 105,5 - 108,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,49 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,00-3,90 (mult., 4H); 3,80-3,70 (mult., 2H);

3,65-3,60 (mult., 1H); 3,60-3,55 (mult., 1H); 2,75-2,71 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H), 1,77-1,63 (mult., 1H).

Preparación W19

Clorhidrato de 5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 145,0 - 150,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,69 (s, 1H); 7,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,39 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 1,9 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,60 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,46 (s a, 1H), 5,14 (s, 2H); 3,89 (d, 2H, J = 4,4 Hz).

Preparación W20

Clorhidrato de 5-cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]-piran-5-ilmetoxi)-bencilamina.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s a, 3H); 7,48-7,42 (mult., 1H); 7,34 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,13 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,43 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,59 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 2,3 Hz); 4,36-4,40 (mult., 2H); 4,01 (s, 2H); 4,05-3,80 (mult., 3H); 1,30 (d, 6H, J = 6,6 Hz); 1,23 (d, 6H, J = 11,0 Hz).

Preparación W21

5-Cloro-2-(t-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)-bencilamina.

$C_{15}H_{19}ClN_2O_2$. P.M. 294,78. EM 295,2 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s a, 3H); 7,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,43 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,4 Hz); 7,29 (d, 1H, J = 9,0 Hz); 6,77-6,68 (mult., 2H), 5,18 (s, 2H); 4,39-4,34 (mult., 2H); 3,93 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 2,76-2,61 (mult., 6H).

Preparación W22

Clorhidrato de 5-cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencilamina.

P.F. 196,0 - 198,0°C

$C_{18}H_{16}ClNO$. P.M. 297,79. EM 297,9 $(M+H)^+$.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 8,14 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 8,03-7,92 (mult., 2H); 7,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,63-7,41 (mult., 5H); 7,40 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,66 (s, 2H); 3,95 (d, 2H, J = 5,6 Hz).

Preparación W23

Clorhidrato de 5-cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-bencilamina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s a, 3H); 7,54-7,47 (mult., 3H); 7,46-7,35 (mult., 3H); 7,10 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,16 (s, 2H); 3,99 (s a, 2H).

Preparación W24

5-Cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)-bencilamina.

Usando una Preparación W1 modificada, en la que en lugar de obtener la sal clorhidrato, el compuesto del título se aisló en forma de la base libre, se convirtió 5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)benzonitrilo en el compuesto del título. Así pues, después de inactivar con NaOH y filtrar, los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,15 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 8,7 Hz);

6,00 (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,65 (s a, 2H).

Preparación W25

5-Cloro-2-metoxibencilamina.

Usando una Preparación W1 modificada, en la que en lugar de obtener la sal clorhidrato, el compuesto del título se aisló en forma de la base libre, se convirtió 5-cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)benzonitrilo en el compuesto del título. Así pues, después de inactivar con NaOH y filtrar, los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El aceite viscoso resultante después se recogió en Et_2O (100 ml) y agua (100 ml). Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces más con Et_2O. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,38 (mult., 1H); 7,25-7,15 (mult., 1H); 6,92 (td, 1H, J = 11 Hz, J = 8,7 Hz); 3,75 (d, 3H, J = 7,2 Hz); 3,65-3,55 (mult., 2H); 1,72 (s a, 2H).

Preparación W26

[3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-metanol.

Usando una preparación W1 modificada, en la que en lugar de añadir la solución acuosa de clorhidrato, el compuesto del

título se extrajo como el alcohol, se convirtió 3-(2-morfolin-4-il-etoxi)benzaldehído en el compuesto del título. Así pues, después de inactivar con NaOH y filtrar, los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El aceite viscoso resultante después se recogió en Et_2O (100 ml) y agua (100 ml). Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces más con Et_2O. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18 (t, 1H, J = 7,9 Hz); 6,87-6,81 (mult. 2H); 6,76 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 5,17-5,09 (mult., 1H); 4,43 (d, 2H, J = 5,6 Hz); 4,04 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,59-3,51 (mult., 4H); 2,70-2,62 (mult., 2H); 2,50-2,38 (mult., 4H).

Preparación X1

5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencilamina.

A una matraz que contenía 2-propanol anhidro (40 ml), hidrato de hidrazina (4 ml) y THF anhidro (60 ml), a temperatura ambiente, se añadió 2-{5-cloro-2-(3-metil isoxazol-5-ilmetoxi)bencil]isoindol-1,3-diona (5 g, 13 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con THF. El filtrado se concentró,

se disolvió en éter (100 ml) y se lavó con NaOH 1 N (1x) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró produciendo el producto del título en forma de un sólido.

P.f. 32,0 - 35,0°C

$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$. P.M. 252,70. EM 253,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,18 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,42 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,71 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones X1-X6, se prepararon a partir de la ftalimida apropiada usando procedimientos análogos al de la Preparación X1.

Preparación X2

5-Cloro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencilamina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 8,50 (dd, 1H, J = 4,8 Hz, J = 1,5 Hz); 7,83 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, J = 3,1 Hz); 7,42-7,35 (mult., 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,13 (s, 2H); 3,67 (s, 2H).

Preparación X3

5-Cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)bencilamina.

P.f. 74,0 - 76,0°C

$C_{11}H_{11}ClN_2OS$. P.M. 254,74. EM 255,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,39 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,19 (dd, 1H, J

= 8,3 Hz, J = 2,7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,41 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 1,78 (s a, 2H).

Preparación X4

2-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamina.

P.f. 72,0 - 79,0

$C_{15}H_{13}ClN_2OS$. P.M. 304,80. EM 305,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,49 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 7,3 Hz); 7,44-7,39 (mult., 2H); 7,20 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz); 5,57 (s, 2H); 3,75 (s, 2H); 1,83 (s a, 2H).

Preparación X5

2-(benzofuran-2-ilmetoxi)-5-clorobencilamina.

P.f. 75,5 - 77,0°C

$C_{16}H_{14}ClNO_2$. P.M. 287,75. EM 288,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,54 (d,1H, J = 7,9 Hz); 7,36 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,28 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,25-7,16 (mult., 2H); 7,13 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,99 (s, 1H); 5,25 (s 2H); 3,61 (s, 2H); 1,78 (s a, 2H).

Preparación X6

5-Cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)bencilamina.

$C_{12}H_{12}ClNOS$. P.M. 253,75. EM 254,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,40-7,36 (mult., 1H); 7,22-7,16 (mult., 2H); 7,07 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,04-6,98 (mult., 1H); 5,29 (s,

2H); 3,62 (s, 2H); 1,79 (s a, 2H).

Preparación Y1

5-Cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)-bencilamina.

A una mezcla de 2-[5-cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)bencil]isoindol-1,3-diona (464 mg, 1,20 mmoles), 2-propanol (20 ml), agua (2,5 ml) y THF (25 ml) se añadió $NaBH_4$ (295 mg, 7,80 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente orgánico después se retiró mediante evaporación rotatoria y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio. Este material se recogió en 2-propanol (20 ml), ácido acético glacial (1,2 ml) y agua (1,0 ml) y la reacción se calentó a 80°C en un tubo hermético durante 24 horas. El disolvente orgánico después se retiró mediante evaporación rotatoria y el aceite resultante se recogió en CH_2Cl_2 (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), NaCl acuoso saturado (50 ml), se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio produciendo el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H); 7,42-7,38 (mult., 2H); 7,19 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,50 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 1,73 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones Y2-Y3, se prepararon a partir de la azida apropiada usando

procedimientos análogos al de la Preparación Y1

Preparación Y2

5-Cloro-2-(quinolin-2-ilmetoxi)-bencilamina.

$C_{17}H_{15}ClN_2O$. P.M. 298,77. EM 299,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,03-7,96 (mult., 2H); 7,76 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,60 (t, 1H, J = 6,8 Hz); 7,42 (s, 1H); 7,18 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,01 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,37 (s, 2H); 3,78 (s, 2H).

Preparación Y3

5-Cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)-bencilamina.

P.f. 64,0 - 66,0°C

$C_{11}H_{12}ClN_3OS$. P.M. 269,75. EM 270,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,3 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,53 (s, 2H); 3,65 (s, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,84 (s a, 2H).

Preparación Z1

2-Benciloxi-5-ciano-bencilamina.

Se añadió trifenilfosfina (1,64 g, 6,24 mmoles) a una solución de 2-benciloxi-5-ciano-bencilazida (1,1 g, 4,16 mmoles) en THF anhidro (10 ml) a 0°C. Después de 1 hora, se añadió hidróxido amónico (0,5 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3%/diclorometano), produciendo 677

mg (69%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,9 (s, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones Z2-Z4, se prepararon a partir de la azida apropiada usando procedimientos análogos al de la Preparación Z1.

Preparación Z2

2-Benciloxi-5-etenil-bencilamina.

Preparación Z3

2-Benciloxi-5-etinil-bencilamina.

Preparación Z4

(2-Aminometil-4-cloro-fenoxi)-acetonitrilo.

Preparación AA1

2-Benciloxi-5-trifluorometil-bencilamina.

Se añadió LAH (136 mg, 3,58 mmoles) a una solución de 2-benciloxi-5-trifluorometil-bencilazida (1,1 g, 3,58 mmoles) a 0°C. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de agua (136 μl), NaOH al 15% (136 μl) y agua (400 μl), la mezcla se diluyó con diclorometano y se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3%/diclorometano), produciendo 825 mg (82%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM 282 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 6,92 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,9 (s, 2H); 2,65 (s a, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones AA2-AA5, se prepararon a partir de la azida apropiada, usando procedimientos análogos al de la Preparación AA1.

Preparación AA2

2-Benciloxi-5-bromo-bencilamina.

Preparación AA3

2-Benciloxi-5-fluoro-bencilamina.

Preparación AA4

2-Benciloxi-5-yodo-bencilamina.

Preparación AA5

2-Benciloxi-5-metil-bencilamina.

Preparación BB1

2-Benciloxi-5-trifluorometil-bencilazida.

Se añadieron DBU (1 ml, 6,62 mmoles) y difenil fosforil azida (1,6 ml, 7,5 mmoles) a una solución de alcohol 2-benciloxi-5-trifluorometil-bencílico (1,24 g, 4,41 mmoles) en tolueno anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 3%/hexanos), produciendo 1,14 gramos del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (84%). EM 280 $(M-N_2)^+$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 7,01 (d, 1H, J =

9,1 Hz), 5,18 (s, 2H); 4,42 (s, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones BB2-BB7, se prepararon a partir del alcohol apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación BB1.

Preparación BB2

2-Benciloxi-5-bromo-bencilazida.

Preparación BB3

2-Benciloxi-5-fluoro-bencilazida.

Preparación BB4

2-Benciloxi-5-metil-bencilazida.

Preparación BB5

2-Benciloxi-5-ciano-bencilazida.

Preparación BB6

2-Benciloxi-5-yodo-bencilazida.

Preparación BB7

(2-Azidometil-4-cloro-fenoxi)-acetonitrilo.

Preparación CC1

Alcohol 2-benciloxi-5-trifluorometil-bencílico.

Se añadió carbonato de cesio (2,24 g, 6,9 mmoles) a una solución de alcohol 2-hidroxi-5-trifluorometil-bencílico (885 mg, 4,6 mmoles) y bromuro de bencilo (547 μl, 4,6 mmoles) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50°C durante 2 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se

concentró, produciendo 1,3 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,6-7,3 (m, 7H); 7,01 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 4,79 (s, 2H); 2,8 (s a, 1H).

Preparación DD1

Alcohol 2-hidroxi-5-trifluorometil-bencílico

Se añadió paraformaldehído (3,4 g, 0,114 moles) en porciones de 0,5 g durante un período de seis horas a una mezcla a reflujo de 4-trifluorometil fenol (2,3 g, 0,0142 moles), ácido fenil borónico (2,1 g, 0,017 moles) y ácido propiónico (530 μl, 7 mmoles) en benceno con la eliminación azeotrópica de agua (purgador Dean-Stark). Cuando se completó la adición, la reacción se calentó durante una hora más, después se enfrió con un baño de hielo, se diluyó con THF (30 ml) y se trató con 5 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de agitar durante una hora, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHSO_3$ (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/hexanos), produciendo 950 mg (35%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,3 (s ,1H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,89 (s, 2H);

El siguiente compuesto, Preparación DD2, se preparó a partir

del fenol apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación DD1.

Preparación DD2

Alcohol 2-Hidroxi-5-ciano-bencílico

Preparación EE1

Alcohol 2-benciloxi-5-fluoro-bencílico.

Se añadió LAH (226 mg, 5,95 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-fluoro-benzoico (2 g, 5,95 mmoles) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 1 hora, la reacción se interrumpió por la adición secuencial de agua (226 µl), NaOH al 15% (226 µl) y agua (760 µl), la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), produciendo 1,3 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM 250 $(M+NH_4)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (m, 5H); 7,05 (dd, 1H, J = 9,1, 4,3 Hz); 6,92 (m, 2H); 5,08 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 2,2 (s a, 1H). Los siguientes compuestos, Preparaciones EE2-EE3, se prepararon a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación EE1.

Preparación EE2

Alcohol 2-benciloxi-5-yodo-bencílico.

Preparación EE3

Alcohol 2-benciloxi-5-metil-bencílico.

Preparación FF1

2-Benciloxi-5-etinil-bencilazida y 2-benciloxi-5-etenil-bencilazida.

Se añadió hidruro de litio y aluminio (95 mg, 2,49 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-etinil-benzoico (680 mg, 1,99 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió por la adición secuencial de agua (100 µl), NaOH al 15% (100 µl) y agua (300 µl). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexanos), produciendo 600 mg de una mezcla ~1:1 de alcohol 2-benciloxi-5-etinil-bencílico y alcohol 2-benciloxi-5-etenil-bencílico. Esta mezcla se disolvió en tolueno (8 ml) y se trató con DBU (0,7 ml, 4,52 mmoles) y difenil fosforil azida (1,1 ml, 5,12 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (THF al 3,5%/hexanos) y las fracciones mezcladas se recromatografiaron con éter al 3%/éter de petróleo, produciendo 206 mg de 2-benciloxi-5-etenil-bencilazida en forma de la fracción de elución más rápida. EM 238 $(M-N_2)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (m, 7H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,62 (dd, 1H, J = 17,5, 10,5 Hz); 5,61 (d, 1H, J = 17,5 Hz); 5,15 (m, 3H); 4,40 (s, 2H).

La elución adicional produjo 135 mg de 2-benciloxi-5-etinil-bencilazida. EM 236 $(M-N_2)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,4 (m, 7H); 7,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,1 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,0 (s, 1H).

Preparación GG1

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-etinil-benzoico.

Se añadió fluoruro de tetra-butil amonio (2,97 ml de una solución 1 M en THF, 2,97 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-trimetilsilil-etinil)-benzoico (1,07 g, 2,58 mmoles) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con éter (20 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarráppida (acetato de etilo al 5%/hexanos), produciendo 687 mg (78%) de producto en forma de un aceite naranja claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,52 (dd, 1H, J = 9,1, 1 Hz); 7,38 (m, 10H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,35 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 3,0 (s, 1H).

Preparación HH1

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-(2-trimetilsilil-etinil)-benzoico.

Se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (194 mg, 0,277 mmoles), yoduro de cobre (106 mg, 0,554 mmoles) y trietilamina (0,8 ml, 5,44 mmoles) a una solución de éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-yodo-benzoico (1,23 g, 2,77 mmoles) y trimetilsilil acetileno (0,5 ml, 3,32 mmoles) en DMF anhidro (15 ml) a temperatura ambiente. El matraz se cubrió con papel de aluminio y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3x), HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5%/hexanos), produciendo 1,07 g (93%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, 1H, J = 2 Hz); 7,52 (dd, 1H, J = 9,1, 1 Hz); 7,38 (m, 10H); 6,95 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,31 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 0,1 (s, 9H).

Preparación II1

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-fluoro-benzoico.

Se añadieron bromuro de bencilo (0,86 ml, 7,2 mmoles) y carbonato de cesio (2,6 g, 8 mmoles) a una solución de ácido 2-hidroxi-5-fluoro-benzoico (0,5 g, 3,2 mmoles) en DMF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante dos horas, se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron

y se concentraron, produciendo 1,02 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (93%). EM: 337 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, 1H, J = 8,7, 3,1 Hz); 7,35 (m, 10H); 7,1 (m, 1H); 6,97 (dd, 1H, J = 9,1, 4,3 Hz); 5,3 (s, 2H); 5,1 (s, 2H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones II2-II3, se prepararon a partir del material de partida apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación II1.

Preparación II2

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-yodo-benzoico.

Preparación II3

Éster bencílico del ácido 2-benciloxi-5-metil-benzoico.

Preparación JJ1

Alcohol 2-benciloxi-5-bromo-bencílico.

Se añadió borohidruro sódico (339 mg, 8,93 mmoles) a una solución de 2-benciloxi-5-bromo-benzaldehído (2,6 g, 8,93 mmoles) en etanol anhidro (20 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y, después de 3 horas, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (1 x 25 ml), solución de HCl 1 N (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La solución se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 8%/hexano), produciendo 2,58 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (98%).

EM 292 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (m, 7H); 6,9 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,06 (s, 2H); 4,62 (s, 2H); 2,2 (s a, 1H).

Preparación KK1

2-Benciloxi-5-bromo-benzaldehído.

Se añadieron bromuro de bencilo (18 ml, 14,9 mmoles) y carbonato de cesio (8,21 g, 24,9 mmoles) a una solución de 2-hidroxi-5-bromo benzaldehído (2 g, 9,95 mmoles) en DMF anhidro (25 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante dos horas, se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexano), produciendo 2,67 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (92%). EM: 291 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H); 7,6 (dd, 1H, J = 8,9, 2,7 Hz); 7,39 (m, 6H); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 5,18 (s, 2H).

Preparación LL1

2-[5-Cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)bencil]-isoindol-1,3-diona.

A una mezcla de 2-[5-cloro-2-hidroxi bencil]isoindol-1,3-diona (800 mg, 2,78 mmoles), 5-hidroximetil-3-metil-isoxazol (373 mg, 3,3 mmoles) y trifenilfosfina (1,0 g, 4,2 mmoles) en THF anhidro (10 ml) se añadió azodicarboxilato de

dietilo (0,657 ml, 4,7 mmoles). La solución se agitó durante 15 h a temperatura ambiente en condiciones anhidras. Después, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se preadsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título (555 mg, 52%).

$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$. P.M. 382,81. EM 382,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85-7,79 (mult., 4H); 7,28 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz); 7,18 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 6,39 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 2,17 (s, 3H).

Los siguientes compuestos, Preparaciones LL2-LL32, se prepararon a partir del material de partida mediante reacción con el alcohol apropiado, usando procedimientos análogos al de la Preparación LL1.

Preparación LL2

5-Cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzonitrilo.

P.f. 78,0 - 80,0°C.

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2$. P.M. 266,73. EM 267,2 $(M+H)^+$.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55-7,45 (mult., 2H); 6,92 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 4,20 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,72 (t, 4H, J = 4,6 Hz); 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 2,62 (t, 4H, J = 4,6 Hz).

Preparación LL3

2-Benciloxi-5-clorobenzonitrilo

P.f. 75,0 - 76,5°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,68 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,45 - 7,36 (mult., 4H); 7,35-7,28 (mult., 2H); 5,25 (s, 2H).

Preparación LL4

5-Cloro-2-ciclobutilmetoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,65 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 4,06 (d, 2H, J = 6,4 Hz); 2,75-2,63 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 2H); 1,92-1,75 (mult., 4H).

Preparación LL5

5-Cloro-2-(3-metoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 90,0 - 92,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,5 Hz); 7,35-7,25 (mult., 2H); 7,05-6,95 (mult., 2H); 6,88 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,5 Hz); 5,25 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

Preparación LL6

5-Cloro-2-(2,5-dimetoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 99,0 - 102,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 3,1 Hz); 5,17 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,68 (s, 3H).

Preparación LL7

5-Cloro-2-(3-cloro-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 101,0 - 104,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz); 7,53 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 7,47-7,36 (mult., 2H); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,25-6,95 (mult., 1H); 5,30 (s, 2H).

Preparación LL8

5-Cloro-2-(4-cloro-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,71 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,46 (s, 4H); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,27 (s, 2H).

Preparación LL9

5-Cloro-2-(2-cloro-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,73 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,6 Hz); 7,64-7,59 (mult., 1H); 7,54-7,49 (mult., 1H); 7,45-7,37 (mult., 3H); 5,32 (s, 2H).

Preparación LL10

5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13-4,00 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55-3,50 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,70-1,61 (mult., 1H).

Preparación LL11

5-Cloro-2-(4-metil-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 106,0 - 108,0°C.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,35-7,30 (mult. 3H); 7,19 (d, 2H, J = 8,1 Hz); 5,21 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).

Preparación LL12

5-Cloro-2-(2-metil-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,39 (d, 2H, J = 9,1 Hz); 7,25-7,15 (mult., 3H); 5,23 (s, 2H); 2,30 (s, 3H).

Preparación LL13

5-Cloro-2-(3-metil-benciloxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,71 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, J = 2,5 Hz); 7,40-7,12 (mult. 5H); 5,24 (s, 2H); 2,31 (s, 3H).

Preparación LL14

5-Cloro-2-(2-metoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 114,0 - 115,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,39-7,31 (mult., 2H); 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 6,97 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 5,20 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).

Preparación LL15

5-Cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 72,0 - 74,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,81 (s,

1H); 7,73-7,67 (mult., 2H); 7,38 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,56 (s, 1H); 5,13 (s, 2H).

Preparación LL16

5-Cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzonitrilo.

P.f. 84,0 - 85,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,69 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,41-7,30 (mult., 3H); 6,98-6,92 (mult., 2H); 5,18 (s, 2H); 3,73 (s, 3H).

Preparación LL17

5-Cloro-2-ciclopentilmetoxibenzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); (d, 1H, J = 9,1 Hz); 3,99 (d, 2H, J = 6,8 Hz); 2,30 (sept., 1H, J = 7,4 Hz); 1,80-1,68 (mult., 2H); 1,65-1,48 (mult., 4H); 1,38-1,26 (mult., 2H).

Preparación LL18

3-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído.

$C_{13}H_{17}NO_3$. P.M. 235,29. EM 236,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H); 7,51-7,43 (mult., 2H); 7,42 (s a, 1H); 7,29-7,22 (mult., 1H); 4,14 (t, 2H, J = 5,6 Hz); 3,55 (t, 4H, J = 3,7 Hz); 2,72-2,63 (mult., 2H); 2,50-2,43 (mult., 4H).

Preparación LL19

5-Cloro-2-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benciloxi]-benzonitrilo.

$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$. P.M. 372,86. EM 373,1 $(M+H)^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,68

(dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,29 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 7,25 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,00 (s a, 1H); 6,96 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 6,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 5,21 (s, 2H); 4,04 (t, 2H, J = 5,8 Hz); 3,57-3,49 (mult., 4H); 2,67-2,58 (mult., 2H); 2,42-2,38 (mult., 4H).

Preparación LL20

5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13-4,00 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55-3,50 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,70-1,61 (mult., 1H).

Preparación LL21

5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 4,13-4,00 (mult., 2H); 3,80-3,70 (mult., 2H); 3,65 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 6,6 Hz); 3,55-3,50 (mult., 1H); 2,70-2,60 (mult., 1H); 2,05-1,95 (mult., 1H); 1,70-1,61 (mult., 1H).

Preparación LL22

5-Cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 85,0 - 88,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,78-7,69 (mult., 2H); 7,44 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,64 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,46 (s a, 1H); 5,25 (s, 2H).

Preparación LL23

5-Cloro-2-(2,2,7,7-tetrametiltetrahidro-bis[1,3]dioxolo[4,5-b;4',5'-d]piran-5-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,67 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 5,44 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 4,64 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,9 Hz); 4,37-4,32 (mult., 2H); 4,30 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, J = 4,2 Hz); 4,19-4,11 (mult., 1H); 4,08-4,02 (mult., 1H); 1,34 (d, 6H, J = 1,5 Hz); 1,26 (d, 6H, J = 10,2 Hz).

Preparación LL24

5-Cloro-2-(2,5-dimetilfuran-3-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 103,0 - 105,0°C

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,70 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,33 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,03 (s, 1H); 5,00 (s, 2H); 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Preparación LL25

5-Cloro-2-(5-dimetilaminometilfuran-2-ilmetoxi)-benzonitrilo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (dd, 1H, J = 2,7 Hz, J = 1,0 Hz); 7,69 (ddd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz, J = 1,0 Hz); 7,40 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 6,54 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,23 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,06 (d, 6H, J = 1,0 Hz).

Preparación LL26

2-[5-Cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona

P.f. 205,0 - 205,5

$C_{19}H_{13}ClN_2O_3S$. P.M. 384,84. EM 385,1. $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90-7,80 (mult., 4H); 7,78 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 7,74 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,19 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,16 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,48 (s, 2H); 4,74 (s, 2H).

Preparación LL27

2-[2-(Benzofuran-2-ilmetoxi)-5-cloro-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 155,0 - 156,0°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83-7,75 (mult., 4H); 7,59 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz); 7,33-7,17 (mult., 5H); 6,98 (s, 1H); 5,29 (s, 2H), 4,69 (s, 2H).

Preparación LL28

2-[5-Cloro-2-(isotiazol-5-ilmetoxi)-bencil]isoindol-1,3-diona.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H); 7,89-7,79 (mult., 4H); 7,42 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 2,5 Hz); 7,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,56 (s, 2H); 4,73 (s, 2H).

Preparación LL29

2-[5-Cloro-2-(tiofen-2-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 135,0 -137,0°C

$C_{20}H_{14}ClNO_3S$. P.M. 383,86. EM 383,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84-7,78 (mult., 4H); 7,47 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,2 Hz); 7,27-7,22 (mult., 1H); 7,19-7,12

(mult., 3H); 6,95 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 3,5 Hz); 5,31 (s, 2H); 4,65 (s, 2H).

Preparación LL30

2-[5-Cloro-2-(quinolin-2-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 190,0 - 192,0°C

$C_{25}H_{17}ClN_2O_3$. P.M. 428,89. EM 429,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 8,06 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,90-7,80 (mult., 3H); 7,70-7,67 (mult., 4H); 7,56 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 7,17-7,08 (mult., 2H); 6,86 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 5,42 (s, 2H); 5,02 (s, 2H).

Preparación LL31

2-[5-Cloro-2-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 205,0 - 208,0°C

$C_{19}H_{14}ClN_3O_3S$. P.M. 399,86. EM 400,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 4H); 7,36 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,26 (s a, 1H); 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,55 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 2,61 (s, 3H).

Preparación LL32

5-Cloro-2-(naftalen-1-ilmetoxi)-benzonitrilo.

P.f. 128,0 - 130,0°C.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12-8,05 (mult., 1H); 7,97-7,85 (mult., 3H); 7,74 (dd, 1H, J = 9,1 Hz, J = 2,7 Hz); 7,68 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,60-7,44 (mult., 4H); 5,71 (s, 2H).

Preparación MM1

2-[5-Cloro-2-(piridin-3-ilmetoxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona.

A una solución de 2-[5-cloro-2-hidroxi-bencil]-isoindol-1,3-diona (300 mg, 1,04 mmoles) y clorhidrato de cloruro de 3-picolilo (171 mg, 1,04 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) enfriada a 0°C, se añadió una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite (104 mg, 2,6 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante 15 h. La reacción se interrumpió por la adición de H_2O (5 ml) y después se vertió en un embudo de decantación y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). La capa acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio, se trituraron con éter, se filtraron y se secaron, produciendo el compuesto del título.

P.f. 173,0 - 175,0°C

$C_{21}H_{15}ClN_2O_3$. P.M. 378,82. EM 379,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H); 8,49 (d, 1H, J = 5,0 Hz); 7,84-7,78 (mult., 5H); 7,34 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 4,8 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,1 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,70 (s, 2H).

El siguiente compuesto, Preparación MM2, se preparó a

partir del material de partida apropiado usando procedimientos análogos al de la Preparación MM1.

Preparación MM2

2-[2-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-5-clorobencil]-isoindol-1,3-diona.

P.f. 209,0 - 211,0°C

$C_{23}H_{15}ClN_2O_3S$. P.M. 434,90. EM 435,1 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,88-7,76 (mult., 4H); 7,49 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz); 7,41 (td, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,2 Hz); 7,29 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, J = 2,7 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 7,17 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,63 (s, 2H); 4,80 (s, 2H).

Preparación NN1

4-Metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanol.

A una mezcla de éster metílico del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico (923 mg, 5,84 mmoles) en etanol anhidro (32 ml) se añadió $NaBH_4$ (992 mg, 26,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en condiciones anhidras. Después, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió NH_4Cl acuoso saturado (25 ml). La mezcla se vertió en agua (25 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 40 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró en el evaporador rotatorio, dando un aceite.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,00 (s a, 1H); 4,78 (s, 2H); 2,51 (s, 3H).

Preparación 001

Éster metílico del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico.

Se combinaron ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico (1,0 g, 6,94 mmoles), H_2SO_4 concentrado (866 µl) y metanol (12 ml) y se calentó a reflujo durante 15 horas. El disolvente se redujo en un evaporador rotatorio y el residuo se vertió en 15 g de hielo. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después, la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 35 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto se preadsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

$C_5H_6N_2O_2S$. P.M. 158,18. EM 159,0 $(M+H)^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,87 (s, 3H); 2,85 (s, 3H).

Preparación PP1

3-Desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(fenilmetil)-amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa (procedimiento de 3 etapas)

Etapa 1:

En un reactor revestido de vidrio, limpio y purgado con nitrógeno, se puso CH_2Cl_2 (59 l). Al reactor se añadió 1,2-*O*-(1-metiletilideno)-α-D-xilofuranosa (7,0 kg, 36,8 moles) seguido de piridina (4,5 l). La reacción se enfrió a 10-15°C

y después se cargó con cloruro de tritilo (10,8 kg, 38,6 moles; se detectó alguna exotermia con esta adición). La mezcla de reacción después se agitó a 20-25°C durante 5 h y se consideró completa por TLC. La mezcla de reacción bruta se lavó con solución acuosa al 5% de ácido acético (2 x 52 litros) y con agua (100 litros). La capa orgánica, que contenía 1,2-*O*-(1-metiletilideno)-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-xilofuranosa se llevó a la Etapa 2 sin secado o aislamiento.

Etapa 2:

Al producto bruto que contenía 1,2-*O*-(1-metiletilideno)-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-xilofuranosa en CH_2Cl_2 se añadió KBr (877 g, 7,36 moles) a 25-30°C seguido de agua (77 litros) y $NaHCO_3$ (15,4 kg). El reactor se enfrió a 0-5°C y se añadió radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (280 g). Con refrigeración a 0-5°C por medio de las cubiertas del reactor, se añadieron con alta agitación: 63 litros de blanqueador Clorox durante 4 horas (*la carga es muy exotérmica, el blanqueador se añade a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna entre 0 y 5°C*). Se extrajeron muestras de la mezcla de reacción para comprobar que se había completado por ^1H RMN ($CDCl_3$). Cuando la reacción se consideró completa, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (172 litros) y agua (109 litros). Las fases se separaron y después la capa de CH_2Cl_2 se lavó con agua (2 x 136 litros) y salmuera (72 litros). La capa orgánica se concentró a presión

atmosférica a 45-68 litros y se usó directamente en la Etapa 3.

Etapa 3:

Se añadió ácido acético (1,7 l) al producto de la Etapa 2 en CH_2Cl_2. Al reactor se añadió bencilamina (6 l, 56,31 moles) durante 30 minutos, con una solución de refrigeración de 15°C en la cubierta del reactor (muy exotérmica durante la carga inicial, recipiente mantenido < 30°C). Al reactor se añadió $NaBH(OAc)_3$ (11,6 kg, 51,5 moles) durante 15 minutos. La reacción se dejó agitar durante 12 horas y se muestreó para comprobar que se había completado por HPLC. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (118 litros) y NaOH 2 N (118 litros) a una temperatura de 4-14°C durante 30 minutos. Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con agua (45 litros) y salmuera (45 litros). La capa orgánica después se concentró a presión atmosférica hasta 68 litros, seguido de la adición de metanol (90 litros) y se reconcentró a presión atmosférica hasta 77 litros con la temperatura de vapor final a 65°C. La mezcla se enfrió a 10-20°C y se granuló durante una noche. La filtración de los sólidos cristalinos proporcionó 18,4 kg de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(fenilmetil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa, que se calculó que tenía un 16% en peso de contenido de metanol (rendimiento del 80% corregido con respecto al disolvente residual en tres etapas). El material fue adecuado para la

transformación en la siguiente etapa sin secado adicional.

$[\alpha]_D$: +70,75 (*c* 1, CH_2Cl_2)

p.f.= 116,2 - 116,3

^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO): 1,31 (s, 3), 1,47 (s, 3), 2,06 (s a, 1), 2,93 (s a, 1), 3,02 (d, 1, J = 5,3, 10,4), 3,27 (d, 1, J = 9), 3,61 (d a, 1, J = 13,7), 3,76 (m, 1), 3,80 (d a, 1, J = 13,5), 4,65 (t, 1, J = 4,2), 5,82 (d, 1, J = 3,9), 7,16-7,42 (m, 20).

^{13}C RMN (100 MHz, d_6-DMSO): 26,94, 51,13, 60,60, 63,70, 77,04, 79,12, 86,24, 104,75, 111,32, 127,07, 127,43, 128,07, 128,29, 128,49, 128,78, 140,81, 144,17.

Análisis. Calculado para $C_{34}H_{35}NO_4$: C, 78,28; H, 6,76; N, 2,69. Encontrado: C, 77,89; H, 6,55; N, 2,56.

Preparación QQ1

3-Desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-α-D-ribofuranosa (procedimiento de tres etapas)

Etapa 1:

A una solución de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(fenilmetil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa (200 g, 0,383 moles) en tolueno (1000 ml) se añadió ácido acético (30 ml) seguido de Pd al 10%/C (48 g). La reacción se hidrogenó en un agitador Parr durante 20 h. La reacción aún mostraba un 5% de material de partida por HPLC, de forma que se añadió más catalizador (9,6 g) y se continuó la hidrogenación durante 20 h más. La solución se filtró a

través de celite y el catalizador se aclaró con tolueno (200 ml). La solución de 3-amino-3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 2:

A la solución anterior se añadió agua (2 l) y $NaHCO_3$ (128,8 g). Mientras se agitaba bien, se añadió por porciones durante 5 minutos cloruro de *p*-nitrobenzoílo (71,1 g, 0,383 moles) para controlar la formación de espuma. Después de 5 minutos más, la reacción se consideró completa por HPLC. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró, proporcionando 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3:

A la solución de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-5-*O*-(trifenilmetil)-α-D-ribofuranosa bruta de la etapa anterior se añadió metanol (890 ml) y HCl concentrado (0,6 ml). La reacción se controló por HPLC y, después de 3,5 h, hubo un porcentaje de material de partida acoplado así como varios porcentajes de subproductos, y la reacción se interrumpió mediante la adición de $NaHCO_3$ (18,5 g). La solución se concentró con la ayuda de vacío para eliminar todo el metanol; hacia el final, la solución se calentó a presión atmosférica a una temperatura del

recipiente de 60°C. Se añadió agua (93,5 ml) y la solución se enfrió a ta y se dejó granular durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con tolueno (200 ml), y después se secaron al vacío a 40-45°C proporcionando 117,5 g de 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranosa que contenía un 8,7% de cenizas (residuo de $NaHCO_3$). Esto produjo un rendimiento corregido de 107 g (83%). Este material es suficientemente puro como para usarse en otras etapas sintéticas. El material analíticamente puro puede obtenerse mediante una segunda trituración en tolueno/agua.

$[\alpha]_D$: +53,25 (*c* 1, CH_2Cl_2)

p.f.= 187,2 - 187,6

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$: 1,38 (s, 3), 1,58 (s, 3), 3,18 (dd, 1, J = 6,6, 7,7), 3,72-3,80 (m, 1), 3,87-3,94 (m, 2), 4,43 (ddd, 5,1, 9,0, 9,0), 4,72 (dd, 1, J = 4,0, 4,9), 5,93 (d, 1, J = 3,8), 6,77 (d, 1, J = 8,1), 7,96 (d, 2, J = 8,8), 8,30 (d, 2, J = 8,9).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 26,38, 26,51, 52,32, 60,77, 78,96, 80,41, 104,24, 112,89, 124,05, 128,40, 138,59, 149,97, 166,08.

E.M. (AP-) = 337,2

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{18}N_2O_7$: C, 53,25; H, 5,36; N, 8,28. Encontrado: C, 53,38; H, 5,62; N, 8,33.

Preparación RR1

1-[3-Desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-α-D-ribofuranuronoil]-piperidina (procedimiento de dos etapas)

A una mezcla de CH_2Cl_2 (2700 ml) y agua (1800 ml) se añadió 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranosa (300 g, 0,887 moles), KBr (21,1 g, 0,177 moles), $NaHCO_3$ (408 g, 4,86 moles) y Et_4NCl (12,3 g, 0,044 moles). La solución se enfrió a 0-5°C y se añadió TEMPO (6,9 g, 0,044 moles). Se añadió una solución de blanqueador comercial Clorox (4400 ml, NaOCl al 5,25%) mediante un embudo de adición durante 80 minutos a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C. Después de 1 hora más, la reacción se diluyó con agua (7500 ml) y se calentó a ta. La fase orgánica se retiró y se desechó. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 2,4 mediante la adición de HCl concentrado (560 ml); se añadió EtOAc (4000 ml) y después de mezclar, las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2000 ml) y los extractos de EtOAc reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron hasta que se obtuvo un aceite viscoso (todavía contiene EtOAc residual). Este aceite se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Al ácido 3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranurónico bruto se añadió

CH_2Cl_2 (3100 ml) y la solución se enfrió a 0-5°C. A esta solución se añadió gota a gota NEt_3 (310 ml), seguido de DMF (3,4 ml). A la mezcla se añadió lentamente cloruro de oxalilo (85 ml), causando un desprendimiento de gas significativo. La velocidad de adición se controló de tal forma que la temperatura de reacción no superara los 5°C (tiempo de adición = 1 hora). Después de 15 minutos más, se añadió gota a gota piperidina (114 ml) a la mezcla de reacción, a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 5°C (tiempo de adición = 45 minutos). Después de 1 hora más, la reacción se diluyó con agua (3 l). Las fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso (1,5 l de agua, 100 g de $NaHCO_3$). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MGSO_4$), se filtró y se transfirió a un matraz equipado para destilación. La mayor parte del disolvente se eliminó por destilación (3200 ml), seguido de la adición de heptano (500 ml) y un calentamiento adicional hasta que la temperatura del destilado alcanzó los 58°C. Se añadió más heptano (1 l) y el calentamiento se continuó hasta que el destilado alcanzó los 65°C. Se retiraron 300 ml más de destilado con la ayuda de vacío suave, seguido de refrigeración y adición de CH_2Cl_2 (45 ml). Esta solución se dejó agitar durante una noche. Los sólidos obtenidos aún eran bastante pegajosos, de forma que se añadió más CH_2Cl_2 (120 ml) y el material se agitó a temperatura ambiente durante 3

horas. Los sólidos se filtraron y se aclararon con heptano (80 ml), proporcionando 242 g (65% en 2 etapas) de 1-[3-desoxi-1,2-*O*-(1-metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranuronoil]-piperidina. Solución de retrituración estimada: CH_2Cl_2 al 12-14% en heptano.

$[\alpha]_D$: +72,1 (*c* 1, CH_2Cl_2)

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$: 1,36 (s, 3), 1,57 (s, 3), 1,51-1,68 (m, 6), 3,30-3,45 (m, 2), 3,60-3,74 (m, 2), 4,67 (d, 1, J = 8,7), 4,84 (dd, 1, J = 3,7, 5,0), 4,90 (ddd, 1, J = 5,0, 7,9, 8,3), 5,95 (d, 1, J = 3,3), 6,69 (d, 1, J = 7,5), 7,94 (d, 2, J = 8,7), 8,26 (d, 2, J = 9,1).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 24,68, 25,64, 26,57, 26,74, 27,16, 43,79, 46,88, 54,76, 78,79, 105,16, 113,23, 124,00, 128,68, 139,66, 149,90, 165,17, 165,67.

Preparación SS1

1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina - mezcla de anómeros (procedimiento de dos etapas)

Etapa 1:

A una solución de TFA (345 ml) y agua (85 ml) se añadió 1-[3-desoxi-1,2-*O*-(metiletilideno)-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-α-D-ribofuranuronoil]-piperidina (150 g, 0,357 moles). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5,5 horas, después se añadió lentamente a una solución de inactivación de agua (7,5 l) que contenía NaCl (2250 g), $NaHCO_3$ (450 g) y

CH_2Cl_2 (3,75 l). Una vez completada la inactivación, la mezcla se agitó durante 15 minutos más y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1,5 l) y las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y esta solución se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

A la solución anterior se añadió trietilamina (225 ml) seguida de anhídrido acético (137 ml, añadido gota a gota para mantener la temperatura por debajo de 30°C). Después de 45 minutos, se confirmó por HPLC que la reacción se había completado. A la reacción se añadió lentamente NaOH 2N (1 l) con refrigeración con agua para mantener la temperatura a 30°C. Una vez completa, las fases se separaron, la capa orgánica se extrajo con agua (800 ml) y se concentró hasta que se obtuvo un aceite oscuro. Al residuo se añadió EtOAc (500 ml), la solución se filtró a través de SiO_2 (120 g) y se lavó con EtOAc (200 ml). Los eluyentes se concentraron proporcionando 132 g (80% en dos etapas) de 1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina en forma de una espuma amarilla. Nota: relación de anómeros ~3:2. Se indican los datos de RMN para la mezcla, y por simplicidad, los números de integración se aproximan al caso en el que la relación es 1:1.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,44-1,74 (m, 12), 2,08 (s, 3), 2,09 (s, 3), 2,09 (s, 3), 2,12 (s, 3), 2,16 (s, 3), 3,22-3,80 (m,

8), 4,84 (d, 1, J = 6,8), 5,05 (s, 1), 5,11 (dd, 1, J = 6,2, 7,5), 5,45 (d, 1, J = 5,35), 5,52-5,60 (m, 2), 6,18 (s, 1), 6,48 (d, 1, J = 7,3), 6,60 (d, 1, J = 4,5), 6,96 (d, 1, J = 7,5), 7,88-7,94 (m, 4), 8,26-8,36 (m, 4).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 20,61, 20,93, 21,22, 21,43, 24,57, 24,63, 25,64, 25,80, 26,62, 26,68, 27,15, 43,70, 43,96, 46,87, 46,98, 47,07, 52,20, 52,61, 70,51, 75,92, 78,81, 80,06, 81,51, 94,94, 98,56, 105,17, 124,01, 124,10, 124,34, 128,19, 128,54, 128,64, 139,43, 139,56, 150,00, 150,12, 165,26, 165,39, 165,62, 165,66, 168,59, 168,90, 169,52, 169,55.

EM de alta resolución (M+H): calculado: 464,1669, encontrado: 464,1674.

Análisis Calculado para $C_{21}H_{25}N_3O_9$: C, 54,42; H, 5,44; N, 9,07. Encontrado: C, 54,21; H, 5,80; N, 9,06.

Preparación TT1

N-[[5-Cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi-]fenil]-metil]-1*H*-purin-6-amina (procedimiento de dos etapas)

Etapa 1:

A una solución de 2-[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]-1*H*-isoindol-1,3 (2*H*)-diona (3000,0 g, 7,837 moles) en THF (42 l) e isopropanol (31,5 l) se añadió hidrazina acuosa al 54% (1500 ml). La solución se calentó a 50°C durante 5 h, después de lo cual la reacción se consideró completa por análisis de HPLC. La solución se

enfrió a temperatura ambiente y los sólidos blancos abundantes se retiraron por filtración y se aclararon con THF (2500 ml). El filtrado se concentró y al residuo aceitoso se añadió MTBE (36 l) (Nota: el destilado que contenía exceso de hidrazina se inactivó con blanqueador). A la mezcla de MTBE se añadió NaOH 1 N (35 l), la mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La fase orgánica se extrajo con salmuera (18 l), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, proporcionando un residuo aceitoso. Se repitió el procedimiento anterior y se combinaron las 5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]bencenometanaminas de los dos procesos (teórico = 15,674 moles).

Etapa 2:

Al residuo aceitoso combinado anterior se añadió isopropanol (79 l), trietilamina (4 l) y 6-cloropurina (2620 g, 16,95 moles). La solución se calentó a 75°C. Después de ~30 minutos, comenzaron a formarse precipitados sólidos. Después de un tiempo de reacción total de 22 h, la reacción se consideró completa por análisis de HPLC. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la suspensión viscosa se añadió isopropanol (15 l) para espesar la solución viscosa. La suspensión se filtró y la torta se aclaró con isopropanol (2 x 20 l). Los sólidos se secaron al vacío proporcionando 4700 g (81% en dos etapas) de *N*-[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]-1*H*-purin-6-amina en forma de

un sólido blanquecino.

^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO): 2,25 (s, 3), 4,68 (s a, 2), 5,35 (s, 2), 6,52 (s a, 1), 7,14 (s a, 1), 7,17 (d, 1, J = 8,8), 7,28 (dd, 1, J = 2,0, 8,6), 8,17 (s a, 2).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6-DMSO): 11,6, 38,6, 61,7, 105,4, 114,3, 119,3, 125,6, 127,4, 127,8, 131,2, 140,0, 150,7, 153,04, 154,4, 154,7, 160,4, 167,9.

p.f. 264,2 - 265,8.

Análisis Calculado para $C_{17}H_{15}N_6O_2Cl$: C, 55,07, H, 4,08; N, 22,67; Cl, 9,56. Encontrado: C, 54,98; H, 4,18; N, 22,54; Cl, 9,74.

1-[2-*O*-acetil-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-3-[(4-nitrobenzoil)-amino]-β-D-ribofuranuronoil]-piperidina: A una solución de *N*-[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]-fenil]metil]-1*H*-purin-6-amina (36,54 g, 0,0985 moles) en DME (175 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) (50,00 g, 0,2250 moles). Esta solución se calentó a 65°C. En un matraz separado, se disolvió 1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina (bruta, de la etapa anterior, 51,46 g, 0,1110 moles) en DME (80 ml). La solución de 1-[1,2-di-*O*-acetil-3-desoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino]-D-ribofuranuronoil]-piperidina se transfirió a un embudo de adición y se añadió a la solución caliente de *N*-[[5-cloro-2-

[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]-1*H*-purin-6-amina/TMSOTf, gota a gota, durante 30 minutos. Después de 15 minutos más, se interrumpió el calentamiento y la solución de reacción se añadió a CH_2Cl_2 (750 ml) y $NaHCO_3$ saturado (750 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2 (200 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc (250 ml), se filtró y se aclaró con EtOAc (150 ml). La capa de EtOAc (volumen total de 400 ml) se almacenó a 5°C durante una noche, lo cual permitió la formación lenta de un producto cristalino. Los cristales se filtraron y se aclararon con EtOAc frío (200 ml). El producto conservaba un ligero color y, por lo tanto, se volvió a triturar en EtOAc (400 ml) durante 1 h y se filtró de nuevo, aclarando con EtOAc (100 ml) proporcionando 46,76 g (54%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. Este material tenía una pureza del ~85% según un análisis de HPLC y se usó sin purificación adicional. Se preparó una muestra analíticamente pura mediante cromatografía (IPA al 5%/CH_2Cl_2).

$[\alpha]_D$: -51,8 (*c* 1, CH_2Cl_2)

^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO): 1,40-1,56 (m, 6), 2,02 (s, 3), 2,25 (s, 3), 3,40-3,55 (m, 4), 4,69 (s a, 1 ó 2), 5,20 (d, 1, J = 5,6), 5,35 (s, 2), 5,36-5,40 (m, 1), 5,93 (t ap., 1, J = 5,4), 6,52 (s a, 2), 7,15 (s a, 1), 7,17 (d, 1, J = 8,8), 7,29 (dd, 1, J = 2,5, 8,7), 8,10 (d, 2, J = 8,7), 8,24 (s,

1), 8,37 (d, 2, J = 8,7), 8,42 (s a, 1), 8,51 (s a, 1), 9,18 (d, 1, J = 7,9).

^{13}C RMN (125 MHz, D_6-DMSO): 10,94, 20,43, 23,83, 25,21, 26,14, 37,94, 42,76, 46,04, 52,42, 61,07, 74,00, 77,81, 86,33, 104,77, 113,77, 119,27, 123,64, 124,97, 126,71, 127,24, 129,05, 130,26, 139,25, 139,49, 148,82, 149,24, 152,92, 153,70, 154,43, 159,71, 165,21, 165,53, 167,22, 169,22.

E.M. (AP+) = 774,2

Análisis. Calculado para $C_{36}H_{36}N_9O_9Cl$: C, 55,85; H, 4,69; N, 16,28; Cl, 4,58. Encontrado: C, 55,82; H, 4,77; N, 16,28; Cl, 4,63.

Preparación UU1

Ácido 3-amino-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-β-D-ribofuranurónico: A 1-[2-*O*-acetil-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-3-[(4-nitrobenzoil)amino-β-D-ribofuranuronoil]-piperidina (250,0 g, 0,3229 moles, pureza del 88%), se añadió THF (1250 ml), agua (650 ml), MeOH (350 ml) y KOH sólido (85%, 127,9 g). La solución se calentó a 65°C durante 23 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución se añadió agua (1250 ml) y MTBE (1250 ml). Las fases se separaron y la capa de MTBE se desechó. A la capa acuosa se añadió HCl concentrado para ajustar el pH = 5,6, formándose

un precipitado significativo. Después de granular durante 2 h, la suspensión se filtró. La torta húmeda se añadió de nuevo al matraz con agua (200 ml) y THF (1800 ml) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró de nuevo y la torta húmeda se volvió a añadir al matraz con agua (1 l). A esta suspensión se añadió HCl concentrado a pH = 1,2, y se añadieron THF (2 l) y EtOAc (1 l), seguido de más THF para ayudar a la separación (1 l). Debido a la emulsión, se añadió una porción más de THF (500 ml) y la bicapa se filtró a través de celite. Después, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 200 ml). Después se combinaron todas las fases acuosas y se añadió NaOH 6 M (~100 ml) para ajustar el pH a 5,0. Los sólidos se filtraron y se aclararon con una solución 10/90 de agua/THF (total de 1300 ml). Los sólidos se secaron en una estufa al vacío, proporcionando 91,02 (55%) del compuesto del título en forma de un polvo blanquecino.

E.M. de alta resolución = 516,1390 (M+H). Calculado = 516,1398.

^{1}H RMN (500 MHz, d_6-DMSO): 2,24 (s, 3), 3,82 (s a, 1), 4,34 (d a, 1, J = 5,1), 4,66 (s a, 2), 5,34 (s, 2), 6,14 (d, 1, J = 2,9), 6,52 (s, 1), 7,11 (s a, 1); 7,15 (d, 1, J = 8,8), 7,27 (dd, 1, J = 2,3, 8,7), 8,20 (s, 1), 8,34 (s a, 1), 8,88 (s a, 1).

^{13}C RMN (125 MHz, d_6-DMSO): 10,94, 37,88, 55,31, 61,05, 73,82,

81,57, 88,61, 104,76, 113,73, 119,34, 124,95, 126,61, 127,16, 130,39, 139,97, 148,70, 152,49, 153,67, 154,33, 159,71, 167,20, 172,06.

Preparación VV1

3-amino-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)-metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-N-metil-β-D-ribofuranuronamida: Se preparó una solución de HCl/metanol mediante la adición lenta de cloruro de acetilo (8,5 ml, 0,12 moles) a metanol (1 l). Después de 10 minutos, se añadió ácido 3-amino-1-[6-[[[5-cloro-2-[(3-metil-5-isoxazolil)metoxi]fenil]metil]amino]-9*H*-purin-9-il]-1,3-didesoxi-β-D-ribofuranurónico (40,03 g, 0,0776 moles) a la solución de HCl/MeOH con un aclarado de metanol (100 ml). La solución se calentó a 50°C durante 15 horas, después de lo cual se confirmó la conversión del ácido en éster metílico por HPLC. La solución se enfrió a 37°C, seguido de la adición de metilamina (600 ml de una solución 2,0 M en metanol). La solución se calentó de nuevo a 50°C durante 5,5 horas y se confirmó la conversión del éster en metilamida por HPLC. La reacción se preparó para la destilación, y se retiraron 250 ml de disolvente manteniendo de la temperatura del recipiente entre 45-50°C y usando un vacío ligero. La temperatura de la solución después se elevó a 65°C a presión atmosférica y se añadieron Darco (6,0 g) y agua (10 ml). Después de 5 minutos, la solución se filtró a través de celite mientras estaba

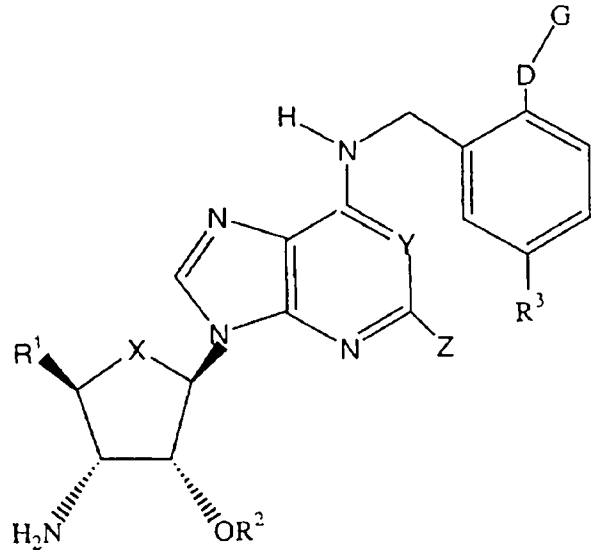
caliente, aclarando con metanol (100 ml). El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante una noche, produciendo un producto cristalino. El producto cristalino se filtró y se aclaró con metanol (200 ml), proporcionando 30,73 g (72%) del compuesto del título en forma del hidrato. El análisis HPLC de este material mostró una pureza mayor del 98%.

Se entenderá que la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en este documento, y que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de este nuevo concepto definido por las siguientes reivindicaciones.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I



Fórmula I

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, en la que

X es oxi, metileno o tio;

Y es CH o N;

Z es H, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-oxi, trifluorometilo o halo;

R^1 es hidroximetilo, alcoxi (C_1-C_3)-metilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-metilo, carboxi, alcoxi (C_1-C_3)-carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, 1,1-aminoiminometilo, 1,1-(mono-N- o di-

N,N-alquil (C_1-C_4)-amino)iminometilo, 1,1-(mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino)iminometilo, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo;

R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5);

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, NH, alquil (C_1-C_6)-oxi, alquil (C_1-C_6)-tio o alquil (C_1-C_6)-amino;

G es un anillo de cinco a ocho miembros, parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros condensados, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3) o

G es ciano, alcoxi (C_1-C_4)carbonilo, cicloalcoxi (C_3-C_5)-carbonilo, $C(O)NR^4R^5$, $C(S)NR^4R^5$, $C(NH)NR^4R^5$, C(N-alquil (C_1-

C_3))NR^4R^5 o C(N-cicloalquil (C_3-C_{10}))NR^4R^5;

R^4 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico o un anillo bicíclico con un puente (C_1-C_3) opcional (por ejemplo, adamantano) opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), teniendo dicho anillo bicíclico o anillo bicíclico enlazado opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y estando dichos alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o anillos de R^4 opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometilo, nitro, ciano, cicloalquilo (C_3-C_5), hidroxi o alcoxi (C_1-C_3);

R^5 es un enlace, H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}); o

R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado, estando dicho anillo opcionalmente enlazado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados

independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di- sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-carbonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-carbonilamino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, N-alcoxi (C_1-C_4)-carbonil-N-alquil (C_1-C_4)-amino, sulfamoílo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, opcionalmente mono- o di-sustituidos con halo, trifluorometilo, trifluorometoxi,

alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3).

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

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), trifluorometoxi o alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, estando dicho grupo G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro

D es metilenooxi; y

G es fenilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 3-furanilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 2-furanilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro,

D es metilenooxi; y

G es 2-tiazolilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es cloro;

D es metilenooxi; y

G es 5-(3-metilisoxazolilo),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8),

amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil(C_3-C_5)-amino o N-alquil(C_1-C_4)-N-cicloalquil(C_3-C_5)amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que

están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxi, oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto al nitrógeno al que están unidos, forman piperazinilo sustituido en la posición cuatro con metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperazinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con N,N-dimetilamino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro,

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con piperidin-1-ilo, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo sustituido en la posición cuatro con metilamino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

X es oxi;

Y es N;

Z es H;

R^1 es alquil (C_1-C_6)-carbamoílo;

R^2 es H;

R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo;

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros

parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que

R^1 es metilcarbamoílo;

R^3 es halo;

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos

seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^5 es alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10}); y

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que

R^3 es cloro;

D es metilenooxi;

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H; y

R^5 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es oxi, tio, alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo o morfolinilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que

D es alcoxi (C_1-C_6);

G es fenilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, estando dicho G opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$

en los que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cuatro a nueve miembros totalmente saturado, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que

D es alcoxi (C_1-C_2);

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

en los que R^4 y R^5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, mono-N-o di-N,N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino o N-alquil (C_1-C_4)-N-cicloalquil (C_3-C_5)-amino, formilamino, alquil (C_1-C_4)-formilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-formilamino, sulfamoílo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilamino, cicloalquil (C_3-C_5)-sulfonilamino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que

G es $C(O)NR^4R^5$;

en el que R^4 y R^5, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con oxo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminocarbonilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino o un anillo de cuatro a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

D es alquil (C_1-C_6)-oxi o alquil (C_1-C_6)-tio;

G es $C(O)NR^4R^5$ o $C(S)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3),

que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de tres a seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, opcionalmente unidos a través de alquilo (C_1-C_3), que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en el que

D es alcoxi (C_1-C_2);

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}), cicloalcoxi (C_3-C_{10}) o un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado, opcionalmente unido a través de alquilo (C_1-C_3), que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno; y

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_1-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

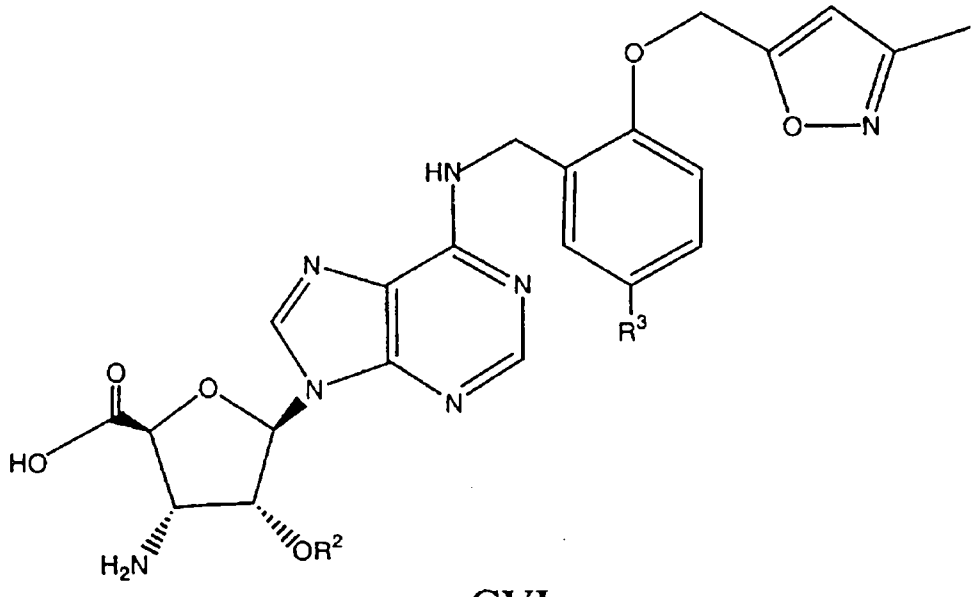
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en la que

G es $C(O)NR^4R^5$;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_{10}) o cicloalcoxi (C_3-C_{10}); y

R^5 es H, alquilo (C_1-C_{10}) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto que tiene la Fórmula CVI



CVI

en la que R^2 es H, alquilo (C_1-C_3) o cicloalquilo (C_3-C_5); y R^3 es halo, trifluorometilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquil (C_1-C_3)-oxi, etenilo o etinilo.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

R^2 es H; y

R^3 es cloro.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

R^2 es H; y

R^3 es fluoro.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que

R^2 es ciclopropilo; y

R^3 es fluoro.

34. Un procedimiento para reducir las lesiones tisulares producidas por isquemia o hipoxia, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco.

35. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el tejido es cardíaco, cerebral, hepático, renal, pulmonar, intestinal, musculoesquelético, esplénico,

pancreático, nervioso, de médula espinal, retiniano, la vasculatura o tejido intestinal.

36. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la cantidad del compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

37. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el compuesto se administra antes, durante o después de una cirugía.

38. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, de un profármaco del mismo o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

39. Una composición farmacéutica de combinación, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular y

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

40. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39, en la que el agente vascular es un bloqueante β, un bloqueante de los canales de calcio, un agentes que abre los canales de potasio, adenosina, un agonista de adenosina, un inhibidor de ACE, un nitrato, un diurético, un glucósido, un trombolítico, un inhibidor de las plaquetas, aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa, activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas, un inhibidor de NHE-1, antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII), inhibidores de C5a, receptores del complemento solubles de tipo 1 (sCR1) o análogos, inhibidores de la oxidación parcial de ácidos grasos (PFOX) (específicamente ranolazina), activadores de la acetil CoA carboxilasa, inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa, inhibidores de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), inhibidores de nucleósidos de adenosina, agentes anti-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores de caspasa), monofosforil lípido A o análogos, activadores/inhibidores de la óxido nítrico sintasa, activadores de la proteína quinasa C

(específicamente, proteína quinasa ϵ), inhibidores de poli (ADP ribosa) sintetasa (PARS, PARP), metformin (inhibidores de la gluconeogénesis, sensibilizadores a insulina), inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptores ETA de endotelina, inhibidores de TAFI o moduladores intercambiadores de Na/Ca.

41. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el inhibidor de NHE-1 es [1-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[1-(6-cloroquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[1-(indazol-7-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[1-(1-isoquinolil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[5-ciclopropil-1-(4-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[5-ciclopropil-1-(quinolin-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;
[5-ciclopropil-1-(quinolin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(indazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1-metilbenzimidazol-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

1-(5-quinolinil)-5-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-metilbenzimidazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(1,4-benzodioxan-6-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(3-cloroindazol-5-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(5-quinolinil)-5-butil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-propil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-isopropil-1-(6-quinolinil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-

carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-bromofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-4-metilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,5-diclrofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2,3-diclorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminocarbonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-aminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-metilsulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-cloro-5-dimetilaminosulfonilfenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-trifluorometil-4-clorofenil)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[1-(2-clorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-metil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-etil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina;

[5-ciclopropil-1-(2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil]guanidina; o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

42. Un procedimiento para reducir las lesiones de los tejidos producidas por isquemia o hipoxia, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco;

una cantidad de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular

donde las cantidades del primer y el segundo compuestos producen un efecto terapéutico.

43. Un procedimiento para reducir las lesiones de los tejidos producidas por isquemia o hipoxia, de acuerdo con la reivindicación 42, en el que el agente cardiovascular es un bloqueante β, un agentes que abre los canales de potasio, adenosina, un agonista de adenosina, un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un nitrato, un diurético, un glucósido, un trombolítico, un inhibidor de las plaquetas, aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa, activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas, un inhibidor de NHE-1, antagonistas del receptor de la angiotensina II (AII), inhibidores de C5a, receptores del complemento solubles de tipo 1 (sCR1) o análogos, inhibidores de la oxidación parcial de ácidos grasos (PFOX) (específicamente ranolazina), activadores de la acetil CoA carboxilasa, inhibidores de la malonil CoA descarboxilasa, inhibidores de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), inhibidores de nucleósidos de adenosina, agentes anti-apoptóticos (por ejemplo, inhibidores de caspasa), monofosforil lípido A o análogos, activadores/inhibidores de la óxido nítrico sintasa, activadores de la proteína quinasa C (específicamente, proteína quinasa ϵ), inhibidores de poli (ADP ribosa) sintetasa (PARS, PARP), metformin (inhibidores de la gluconeogénesis, sensibilizadores a insulina),

922

inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de receptores ETA de endotelina, inhibidores de TAFI o moduladores intercambiadores de Na/Ca.

44. Un estuche que comprende:

a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de la reivindicación 1, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;

b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agente cardiovascular y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas,

donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

45. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 44, en el que el agente cardiovascular es un bloqueante β, un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un nitrato, un diurético, un glucósido, un trombolítico, un inhibidor de las plaquetas, aspirina, dipiridamol, cloruro potásico, clonidina, prazosin, inhibidores de la piruvato

deshidrogenasa quinasa, activadores del complejo de piruvato deshidrogenasa, biguanidas o un inhibidor de NHE-1.

46. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-[6-(2-benciloxi-5-cloro-bencilamino)-purin-9-il]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-3-ilmetoxi)bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(furan-2-ilmetoxi)bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(tiazol-2-ilmetoxi)-bencilamino]-purin-9-il}-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico, metilamida del ácido (2S,3S,4R,5R)-3-amino-5-{6-[5-cloro-2-(3-metilisoxazol-5-ilmetoxi)-bencilamino]purin-9-il}-4-hidroxitetrahidrofuran-2-carboxílico o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

RESUMEN

Agonistas de A_3, procedimientos para usar tales agonistas de A_3 y composiciones farmacéuticas que contienen tales agonistas de A_3. Los agonistas de A_3 son útiles para la reducción de lesiones de tejidos producidas por isquemia o hipoxia de los tejidos.

Nota:
Los folios

926 Tarjeta archivo propietarios temático,
927 " "
fueron retirados

Noviembre 20, 2000

NOTA = Se retiró el folio ✂ Extracto para publicación.

928

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-66880

(22) FECHA DE PRESENTACION: 00-09-05

(30) PRIORIDAD: si

(31) No. DE SOLICITUD: 60/156,828

(32) FECHA DE PRESENTACION: 30-09-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL. A61K 31/4164 / 31/495 31/381 //31/34/31/13.

(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.

(72) INVENTOR/ES : HIROKO MASAMUNE, MICHAEL PAUL DENINNO, ROBERT WILLIAM SCOTT.

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA.

(57) RESUMEN :

Agonistas de A_3, procedimientos para usar tales agonistas de A_3 y composiciones farmacéuticas que contienen tales agonistas de A_3. Los agonistas de A_3 son útiles para la reducción de lesiones de tejidos producidas por isquemia o hipoxia de los tejidos.

929

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00066880 00000000 Folios: 928
Fecha (AMD): 2000-09-05 18:57:37

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC rcio
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [N] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 587 [ ]
- Reivindicaciones 894 [ ]
- Resumen 925 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]
- Poder, cuado proceda 11 [ ]
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente [ ]
- Firma del solicitante o apoderado 2 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]
- Poder, cuado proceda [ ]
- Firma del solicitante o apoderado [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-66880
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [x*]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES : * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 6 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

formadc.344

Folio 931

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1868
EXPEDIENTE 00 066.880
IPC A 61 K 31/4164 // 31/495
31/381 // 31/34 // 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones.

SI [ ] NO [X] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 20, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1868
EXPEDIENTE 00 066.880
IPC A 61 K 31/4164 // 31/495 // 31/381 // 31/34 // 31/13

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos para el tratamiento de la isquemia inventados. Hacer la aclaración necesaria.

2. Debe adjuntarse un nuevo extracto extracto para publicación que contenga además el resumen de lo más característico de los compuestos inventados.

3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

4. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Noviembre 20 del 2000

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-66880

AUTO 3180

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022