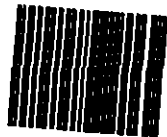


PETITORIO



01 12091

ESPIONAJERIA Y CIERCIO

Radicacion : 0101291

Fecha: 200

Fecha (UTC): 2001-02-15 17:05:47

Trámite : 032 PATENTES D : REGISTRO/ 411 PRESENTC

Excepciones: 2023 DIVISION DE TJEAS OPERACION

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invencion

☐

Patente de Modelo de Utilidad

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre

PFIZER INC.

Dirección

235 East 42nd Street, New York, New York 10017

Estados Unidos de América

Teléfono

570-0010

Fax

285-6908

E-Mail

Domicilio

New York, Estados Unidos de América

IDENTIFICACION

CC

NIT

CE

Otro

Numero

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre

CARLOS R OLARTE

Dirección

CALLE 35 No 7-25 Piso 4

Teléfono

570-0010

Fax

285-6908

E-Mail

patents bogota@bakermet.com

IDENTIFICACION

CC

NIT

CE

Otro

Numero

79 782 747 TP 74 295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre

SIMON JOHN MANTILL, SANDRA MARINA
MONAGHAN, PETER THOMAS STEPHENSON

Dirección

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ

United Kingdom

Teléfono

Fax

E-Mail

Domicilio

IDENTIFICACION

CC

NIT

CE

Otro

Numero

⑤

Título (54)

DERIVADOS DE PURINA

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/5003 / 009 D 423/00

⑦

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

UK

(32) Fecha

Febrero 18, 2000

(31) Numero de Solicitud

0003960 2

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☒

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No.

5 588, 5372 5,603, 5,604, 5,605, 5,606 2 727,
2,728, 2,729, 73,710

Fecha:

Febrero 2, 2001, Enero 22, 2001, Noviembre 29, 2000

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

2

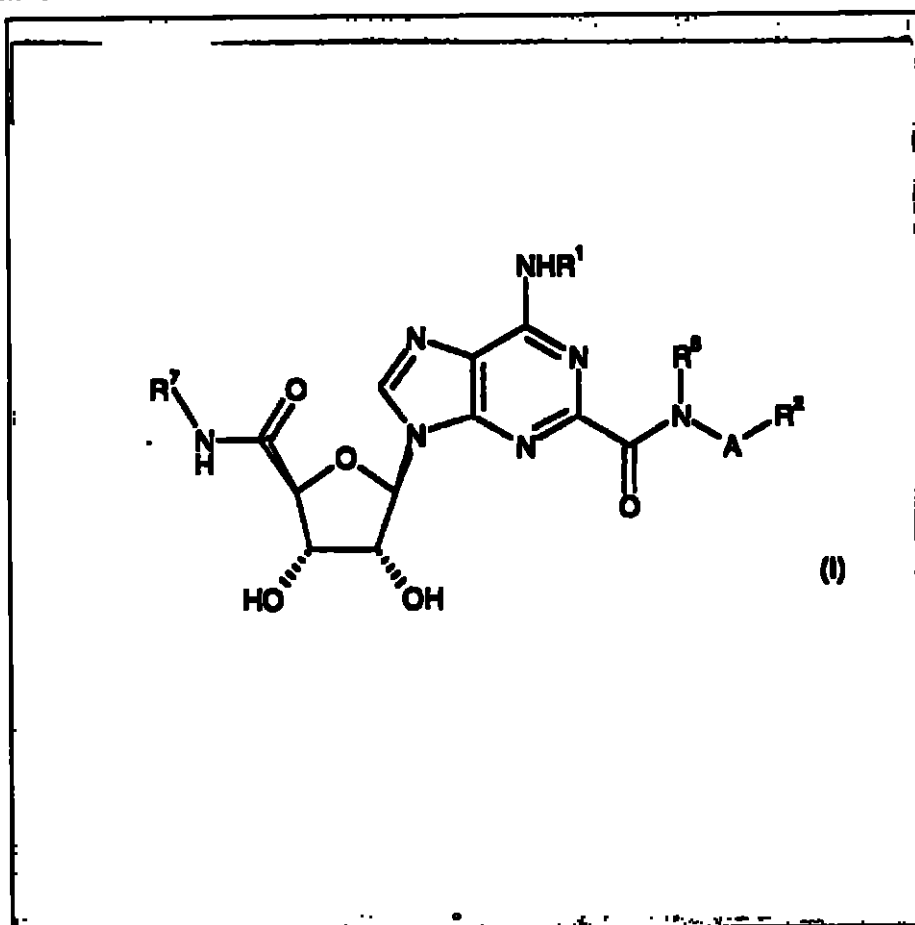
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: CARLOS B. OLARTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 79.782.747 de Bú T.R. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion: 01012091 00000000	Folios: 203
Fecha (DD): 2001-02-15 17:06:47	
Tramite: C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTE	
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

NIT . 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCERENTE 01 - 3,536
FECHA: . FEBRERO 2 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-06110-6	335-793	02/02/2001	24,051,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD	
79	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	336,640.00
	TOTAL	336,640.00

CON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE .

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fáx 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C., Colombia

4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT . 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 01 - 5,772
FECHA . FEBRERO 2 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 01012001 00000030 Folios: 285
Fecha UEN: 2001-02-15 17:25:47
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7736093	02/02/2001	24,091,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REGISTRO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	77 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,440.00
	TOTAL :	\$ 5,440.00

SOM. CINCO MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

AC 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y CIENCIA

Radicación : 01012891 00000000 Folios: 285

Fecha ORU: 2001-02-15 17:25:47

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800276089

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 1 v1 - 5,493

FECHA : 1 FEBRERO 2 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. FACT
JORGE LUIS SONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	650-00110-6	3336093	02/02/2001	24,091,120.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	90005-01-09 CTRDS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	
	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4,000.
	TOTAL	\$ 4,000.

GCM: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : RM

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D C, Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicación : 81012091 00000289	Folios. 285
Fecha (C.C.): 2021-02-15 17:05:47	
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

HIT : 800476089-2

CEPTIFICACION DE EXCESENTE . 01 - 5,604
 FECHA : FEBRERO 2 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PCO	Vr. PAGO
JORGE LUIS COMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3334093	02/02/2001	24,091,120.00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	00035-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
79		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4,000.00
		TOTAL	4,000.00

SON: CUATRO MIL FEGOS

RESPONSABLE .

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D C, Colombia

7.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 01012091 C228523 Folio: 285
 Fecha UCD: 2001-02-15 17:05:47
 Trámite: 1 C22 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVOS CREDITOS

NIT. 840174099-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE: 01 - \$,605
 FECHA: 2 DE FEBRERO 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSÉ LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00111-6	3336697	2/02/2001	24,691,123.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
		TOTAL: \$ 4,000.00
		\$ 4,000.00

CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicaciones : 01012001 02000000 Folios: 205

Fecha (WEB): 2001-02-15 17:05:47

Tramite : CDE PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT - 300:76057-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 01 - 3,606

FECHA : FEBREKO 2 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	950-00110-6	3736053	02/02/2001	24,091,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30395-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	4,000.00
	TOTAL .	4,000.00

SEN. CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE:

RÉCIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D C, Colombia

PC 9

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT . 900176089

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 00012001 00000000 Folios: 005
 Fecha OFI: 2001-02-15 17:06:47
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTADO
 Regulación: 2000 DIVISION DE CUENTA CORRIENTES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 1 - 2,727
 FECHA : ENERO 22 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nc. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORODNEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2747900	22/01/2001	15,160,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-00	PRORROGA DE TERMINOS	
	31 PRORROGA DE TERMINOS	50,000.00
	TOTAL	\$ 50,000.00

SON CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D C, Colombia

10

72

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 01012591 02222222	Folios: 283
Fecha (GSD) : 2001-02-15 17:03:47	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC	
Dependencia: 2820 DIVISION DE BIENES COMERCIALES	

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,710
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3118684	26,750,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LENAS COMERCIALES	68,000.00
	TOTAL	68,000.00

SON: SESENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE . _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT . 000176039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 1 - 2,727
FECHA . ENERO 22 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACIÓN *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	630-00110-6	2747500	22/01/2001	15,160,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 37005-01-68	PRORROGA DE TERMINOS	
	31 PRORROGA DE TERMINOS	56,000.00
	TOTAL	56,000.00

SOL. CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 e-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D C, Colombia

NIT . 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 2,728
FECHA : ENERO 22 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA GONZALEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2747900	22/01/2001	15,160,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50095-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	50,000.00
		TOTAL	50,000.00

SON CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C, Colombia

13
1 X

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Inc. sociedad establecida en Nueva York, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asesor General Asesor de Patentes de Pfizer Inc. con sede en Nueva York, NY, 4. compañía legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario
Horne Engall & Freedom- sello notarial en alto

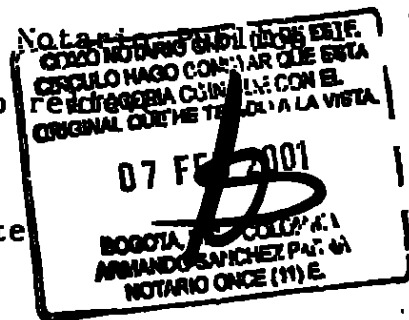
Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
No. D653465 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Londres - España - Italia



14 / 2
X

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER INC., compañía domiciliada en el número 235 Este Calle 42 Nueva York, Estado de Nueva York, Estados Unidos, a Carlos Reinaldo Olarte.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

Trevor Lumb

Asesor General Consejero Patentes.

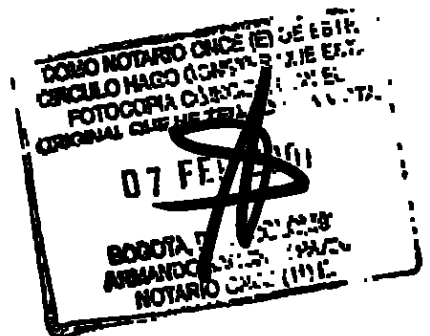
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407609_ certifica las funciones del J. Berrío a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Holguinera C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-18 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 5604
E-MAIL CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

B

101

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFIZER INC. es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país. ✓

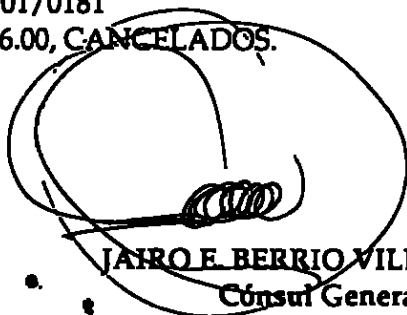
Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Asesor de Patentes Generales de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD. ✓

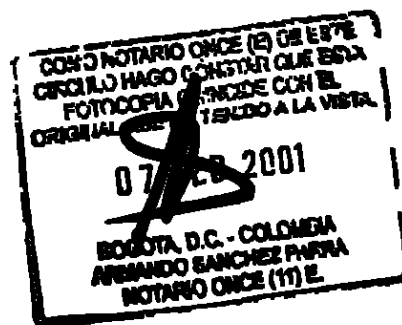
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0181

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



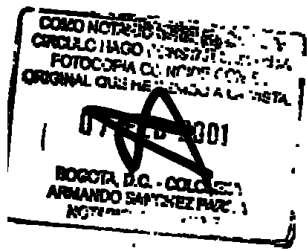
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

407609
Jairo Bero
Cuya firma aparece en el
documento descriptivo
LAS FI

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3:11

Jefe de Legalizaciones
SANTANA DE BOGOTÁ D.C.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 265-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

16

20

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of January

A los dias del mes de

19. 2001, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That J. Trevor Lumb

1. Que

of legal age and domiciled in U.S.A.

mayor y domiciliado en

set his hand on the foregoing document.

suscribo de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

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

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

de la persona jurídica

Pfizer Inc

That the juridical person

4. Que la persona jurídica

izer Inc

having its home office in

con sede en

New York, NY.

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

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los fines de la actividad social.

CIRCULO PUBLICO DE BOGOTA
FOTOCOPIA DEL ORIGINAL
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ARMANDO SANCHEZ PARRA
ABOGADO EN LA LEY
07 FEB 2001

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

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

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.

6. Que he basado las certificaciones anteriores en los siguientes documentos exhibidos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certified Verified And Approved
In The Town Of Egham In Surrey

This

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGAM AND FREEMAN
Notary Public



El Notario Público

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D653465**

Date **8 January, 2001**

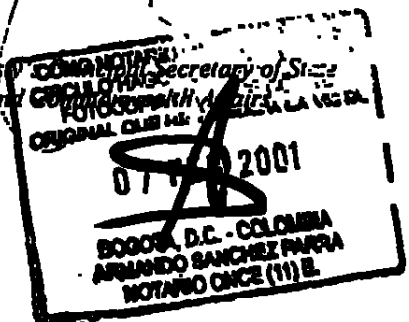
This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. M. A. Mason**



For Her Majesty's Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs
ORIGINAL QUE ME LA VERA



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

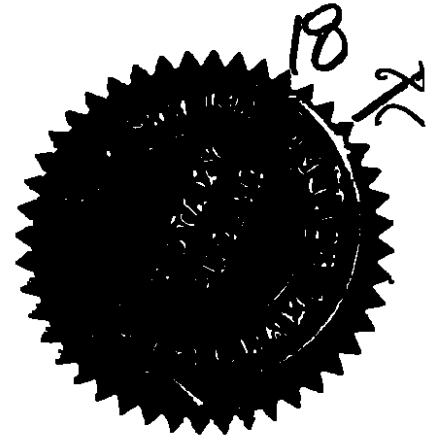
ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1489

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER INC.

located in
235 East 42nd Street, New York
Estado de New York, Estados Unidos de
América
declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

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

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 patents,
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,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001


J. Trevor Lumb
Assistant General Patent Counsel¹⁹

18

18

La abajo firmada.

PFIZER INC. ✓

domiciliada en
235 East 42nd Street, New York
Estado de New York, Estados Unidos de
América
declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE ✓

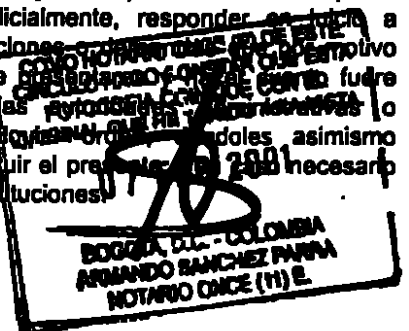
poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de
nombre, cesiones, presentación y tramitación de
oposiciones, cambios de nombre

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, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones y excepciones que motivado
de las patentes se presenten y en el caso fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, y dotes asimismo
facultad para sustituir el presente y revocar
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de





Q 19

INVESTOR IN PEOPLE

24

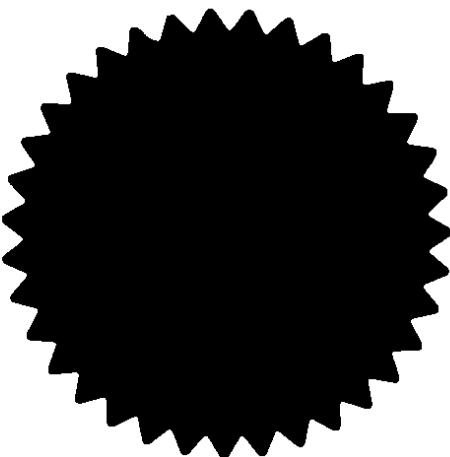
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *Andrew Gray*

Dated - 2 NOV 2003

10

Official use



21 FEB 00 ESI4936-1 D01298
P01/7700 0.00-0003960.2

Your reference
PCS10387AJR-PROV

0003960.2 ✓

18 FEB 2000 ✓

Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles, for example, 'Trading as XYZ company', nationality or former names, for example, 'formerly (known as) ABC Ltd' as these are not required.

Warning

After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restriction is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

**The
Patent
Office**

Request for grant of a Patent

Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of invention

PURINE DERIVATIVES

1 Please give the title of the invention

2 Applicant's details

☒ First or only applicant

2a If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name
PFIZER LIMITED

Country (and State of incorporation, if appropriate)
UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname
Forenames

2c In all cases, please give the following details:

Address
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

UK postcode CT13 9NJ
(if applicable)

Country UNITED KINGDOM

ADP number
(if known)

1271001

2d, 2e and 2f:
If there are further applicants
please provide details on a separate
sheet of paper.

☒ **Second applicant (If any)**

2d If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name

Country (and State of incorporation, if appropriate)

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2f In all cases, please give the following details:

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3

An address for service in the United
Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes ☒ No ☐ ➡ go to 3b



Please give details below

Agent's name

K. S. RUDDOCK

Agent's address

PFIZER LIMITED

RAMSGATE ROAD

SANDWICH

KENT

Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP
number

6296446001

3b:

If you have appointed an agent,
all correspondence concerning
your application will be sent to
the agent's United Kingdom
address.

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United
Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

Address

Postcode
ADP number
(if known)

Daytime telephone
number(if available)

7

The answer must be 'No' if:
- any applicant is not an inventor
- there is an inventor who is not an applicant, or
- any applicant is a corporate body.

8

Please supply duplicates of claim(s), abstract, description and drawing(s).

Please mark correct box(es)

9

You or your appointed agent (see Rule 90 of the Patents Rules 1990) must sign this request.

Please sign here ➡

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

A statement of Inventorship on Patents Form 7/77 will need to be filed (see Rule 15).

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of document contained in this application.

Continuation sheets for this Patents Form 1/77

Claim(s)

Description

43

Abstract

Drawing(s)

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Priority documents (please state how many)

Translation(s) of Priority document (please state how many)

Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant (please state how many)

Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search

Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signed

K.S. RADOCK

Date 18/02/2000

(day month year)

Please return the completed form, attachments and duplicates where requested, together with the prescribed fee to:

☐ The Comptroller
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

R
X

PURINE DERIVATIVES

The present invention relates to certain purine derivatives. More particularly, the present invention relates to purin-2-ylcarboxamide derivatives, to their preparation, and to compositions, uses and intermediates used in the preparation thereof. These derivatives are selective, functional agonists of the human adenosine A2a receptor and may be used as anti-inflammatory agents in the treatment of, *inter alia*, diseases of the respiratory tract.

Adenosine is a ubiquitous molecule having a central role in mammalian intermediary metabolism. Independently, adenosine acts on multiple surface receptors to produce a variety of responses. Receptor classification has revealed the presence of at least four subtypes: A1, A2a, A2b and A3. Stimulation of adenosine A2 receptors on the surface of human neutrophils has been reported to potently inhibit a range of neutrophil functions. Activated neutrophils can damage lung tissue by release of reactive oxygen species, such as superoxide anion radicals ($O_2^{\cdot-}$), and granule products, such as human neutrophil elastase (HNE), amongst other inflammatory mediators. In addition, activated neutrophils perform both *de novo* synthesis and release of arachidonate products such as leukotriene B₄ (LTB₄). LTB₄ is a potent chemo-attractant that recruits additional neutrophils to the inflammatory focus, whereas released $O_2^{\cdot-}$ and HNE adversely affect pulmonary extracellular matrix. The A2 receptor subtype mediating many of these responses ($O_2^{\cdot-}$ and LTB₄/HNE release and cell adhesion) is established as A2a. The A2 subtype (A2a or A2b) mediating the other effects remains to be established.

Selective agonist activity at the A2a receptor is considered to offer greater therapeutic benefit than non-selective adenosine receptor agonists because interaction with other receptor subtypes is associated with detrimental effects in the lung in animal models and human tissue studies. For example, asthmatics, but not non-asthmatics, bronchoconstrict when challenged with inhaled adenosine. This response is at least in part due to the activation of

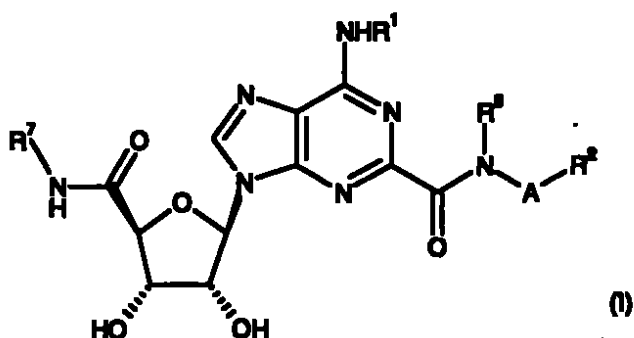
the A1 receptor subtype. Activation of A1 receptors also promotes neutrophil chemotaxis and adherence to endothelial cells, thus promoting lung injury. Furthermore, many patients with a respiratory disease will be co-prescribed β_2 -agonists, and negative interaction has been shown in animal studies between isoprenaline and adenosine receptors negatively coupled to adenylyate cyclase. Degranulation of human mast cells is promoted by activation of adenosine A2b receptors, thus selectivity over this receptor is also advantageous.

We have now surprisingly found the present purine derivatives inhibit neutrophil function and are selective agonists of the adenosine A2a receptor.

The present compounds may be used to treat any disease for which an adenosine A2a receptor agonist is indicated. They can be used to treat a disease where leukocyte (e.g. neutrophil, eosinophil, basophil, lymphocyte, macrophage) -induced tissue damage is implicated. They are useful as anti-inflammatory agents in the treatment of diseases of the respiratory tract such as adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, bronchiectasis, chronic sinusitis and rhinitis. The present compounds may also be used in the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Hellobacter pylori*-gastritis, non-*Hellobacter pylori* gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing.

B

Accordingly, the present invention provides a compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

wherein R^1 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl optionally substituted by 1 or 2 substituents each independently selected from phenyl and naphthyl, said phenyl and naphthyl being optionally substituted by C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo or cyano;

A is a bond or C_1 - C_6 alkylene;

R^2 is (i) hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, phenyl or naphthyl, said C_3 - C_7 cycloalkyl, phenyl and naphthyl being optionally substituted by C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_6 alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, amino-(C_1 - C_6)-alkyl, fluoro-(C_1 - C_6)-alkyl, fluoro-(C_1 - C_6)-alkoxy, C_2 - C_6 alkanoyl, halo, $-OR^3$, cyano, $-COOR^3$, C_3 - C_7 cycloalkyl, $-S(O)_mR^4$, $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ or $-NR^3SO_2R^4$, with the proviso that R^2 is not hydrogen when A is a bond, or (ii) when A is C_2 - C_6 alkylene, $-NR^3R^3$, $-OR^3$, $-COOR^3$, $-OCOR^4$, $-SO_2R^4$, $-CN$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ or $-CONR^3R^3$, or (iii) a C-linked, 4 to 11 membered, mono or bicyclic heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen atom(s) or 1 or 2 nitrogen and 1 oxygen or 1 sulphur ring atoms, optionally C-substituted by oxo, C_1 - C_6 alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, amino-(C_1 - C_6)-alkyl, fluoro-(C_1 - C_6)-alkyl, fluoro-(C_1 - C_6)-alkoxy, fluoro-(C_2 - C_6)-alkanoyl, halo, cyano, $-OR^5$, R^6 , $-COR^5$, $-NR^5R^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^6$ or $-NR^5COR^6$ and optionally N-substituted by C_1 - C_6 alkoxy-(C_1 - C_6)-alkyl, amino-(C_2 - C_6)-alkyl, fluoro-(C_1 - C_6)-

alkyl, fluoro-(C₂-C₅)-alkanoyl, R⁶, -COR⁵, -COOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁵ or -CONR⁵R⁵,

or (iv) when A is C₂-C₈ alkylene, N-linked azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny or piperaziny, each being optionally C-substituted by C₁-C₆ alkyl, phenyl, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, amino-(C₁-C₆)-alkyl, fluoro-(C₁-C₆)-alkyl, fluoro-(C₁-C₆)-alkoxy, C₂-C₅ alkanoyl, halo, -OR³, cyano, -COOR³, C₃-C₇ cycloalkyl, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³COR⁴ or -NR³SO₂R⁴ and said piperaziny being optionally N-substituted by C₁-C₆ alkyl, phenyl, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆)-alkyl, amino-(C₂-C₆)-alkyl, fluoro-(C₁-C₆)-alkyl, C₂-C₅ alkanoyl, -COOR⁴, C₃-C₇ cycloalkyl, -SO₂R⁴, -SO₂NR³R³ or -CONR³R³;

R³ is H, C₁-C₆ alkyl or phenyl;

R⁴ is C₁-C₆ alkyl or phenyl;

R⁵ is H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, naphthyl or het;

R⁶ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, naphthyl or het;

m is 0, 1 or 2;

R⁷ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, naphthyl, azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl or het, said azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl being optionally substituted by C₁-C₆ alkyl;

R⁸ is H or C₁-C₆ alkyl; and

"het", used in the definitions of R⁵, R⁶ and R⁷, means C-linked pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl, benzoxazolyl or quinoxalinyl, each being optionally substituted by C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, cyano or halo.

In the above definitions, halo means fluoro, chloro, bromo or iodo and alkyl, alkylene, alkanoyl and alkoxy groups containing the requisite number of carbon atoms can be unbranched or branched chain. The heterocycle as defined in R², part (iii), above may be aromatic or fully or partially saturated. The expression 'C-linked' used in the definitions of R² and het means that the group is linked to the adjacent atom by a ring carbon. The expression 'N-

linked' used in the definitions of R^2 means that the group is linked to the adjacent atom by a ring nitrogen. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy. Examples of alkylene include methylene, 1,1-ethylene, 1,2-ethylene, 1,3-propylene and 1,2-propylene. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include the acid addition and the base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts and examples are the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, bisulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluenesulphonate and pamoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc and diethanolamine salts.

For a review on suitable salts see Berge *et al*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the formula (I) include the hydrates thereof.

Also included within the present scope of the compounds of the formula (I) are polymorphs thereof.

A compound of the formula (I) may contain one or more additional asymmetric carbon atoms and therefore exist in two or more stereoisomeric forms. The present invention includes the individual stereoisomers of the compounds of the formula (I) together with mixtures thereof together, where

appropriate, with the individual tautomers of the compounds of the formula (I) and mixtures thereof.

Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of the formula (I) may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

Preferably, R^1 is C_1 - C_6 alkyl substituted by 1 or 2 phenyl group(s).

Preferably, R^1 is C_1 - C_4 alkyl substituted by 1 or 2 phenyl group(s).

Preferably, R^1 is C_1 - C_2 alkyl substituted by 1 or 2 phenyl group(s).

Preferably, R^1 is diphenylethyl.

Preferably, R^1 is 2,2-diphenylethyl.

Preferably, A is C_1 - C_6 alkylene.

Preferably, A is C_1 - C_2 alkylene.

Preferably, A is ethylene.

Preferably, A is 1,2-ethylene

Preferably, R^2 is N-linked piperidinyi optionally C-substituted by C_1 - C_6 alkyl.

Preferably, R^2 is N-linked piperidinyi optionally C-substituted by C_1 - C_3 alkyl.

Preferably, R^2 is N-linked piperidinyi optionally C-substituted by propyl.

Preferably, R^2 is N-linked piperidinyi optionally substituted in the 4 position by propyl.

Preferably, R^2 is piperidin-1-yl or 4-(prop-2-yl)piperidin-1-yl.

Preferably, R^7 is C_1 - C_6 alkyl.

Preferably, R^7 is C_1 - C_4 alkyl.

Preferably, R^7 is C_1 - C_2 alkyl.

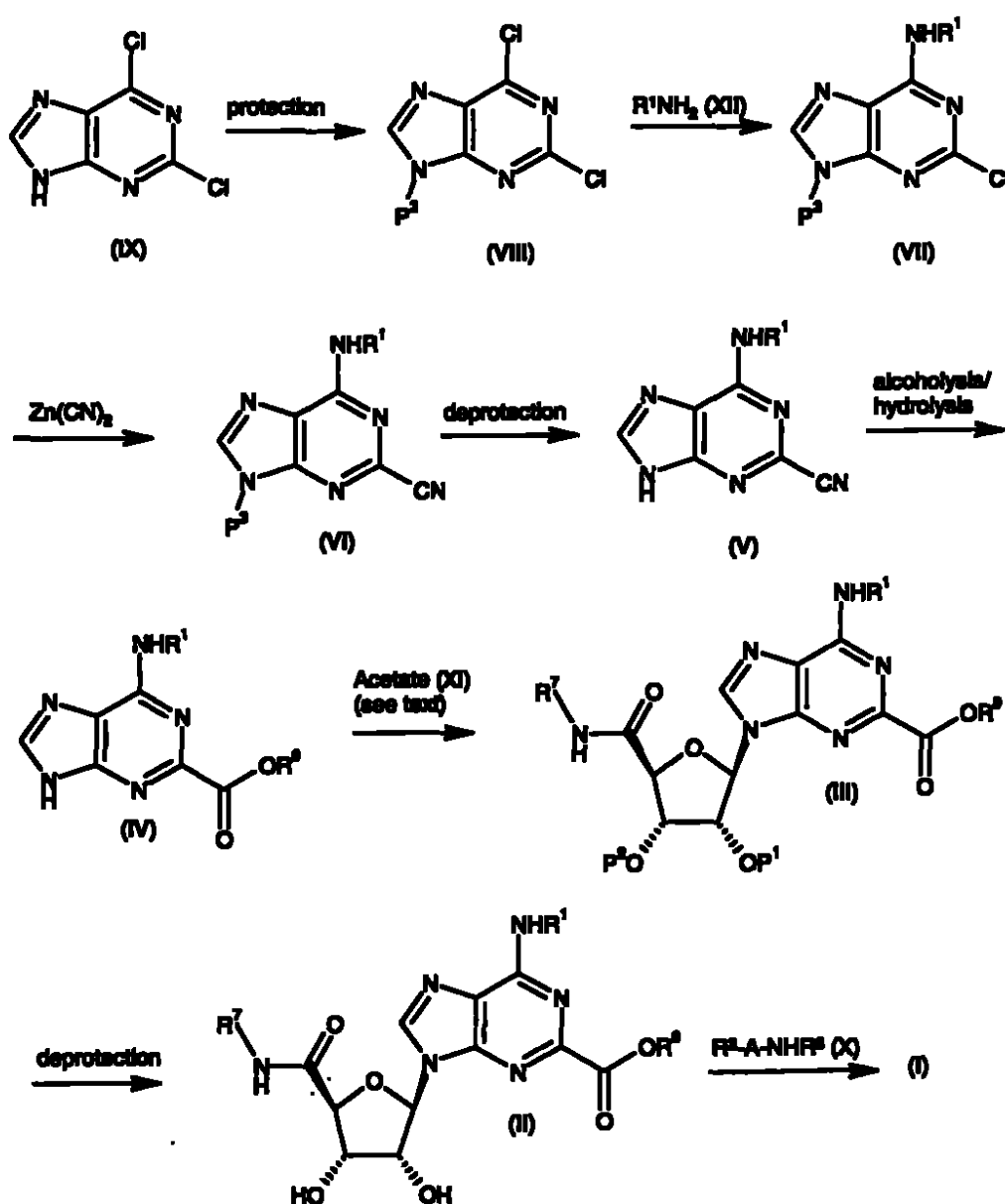
Preferably, R^7 is ethyl.

Preferably, R^8 is H.

25

All the compounds of the formula (I) can be prepared by conventional routes such as by the procedures described in the general methods presented below or by the specific methods described in the Examples section, or by similar methods thereto. The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the compounds of formula (I), in addition to any novel intermediates used therein. In the general methods described, R^1 , R^2 , R^7 , R^8 and A are as previously defined for a compound of the formula (I) unless otherwise stated.

All the compounds of the formula (I) can be prepared according to the route shown in Scheme 1, wherein R^9 is C_1 - C_4 alkyl, preferably methyl or ethyl, and P^1 , P^2 and P^3 represent protecting groups.

Scheme 1

In Scheme 1, the compounds of the formula (I) may be prepared by reaction of an ester of the formula (II) with an amine of the formula



The reaction may be carried out at an elevated temperature, preferably from 100 to 150 °C and optionally in the presence of a suitable solvent such as ethanol. In a typical procedure, the compound of the formula (II) and the amine of the formula (X) are heated together at about 120 °C.

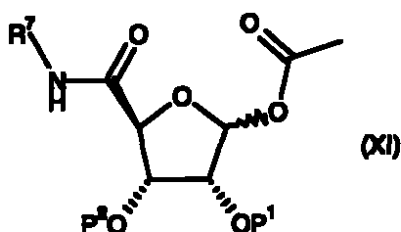
Compounds of formula (II) may be prepared by deprotection of a compound

26
X

of the formula (III) wherein protecting groups P^1 and P^2 may be the same or different and may optionally form part of the same protecting group.

Examples of suitable protecting groups will be apparent to the skilled person [see for instance 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991].

Preferred individual protecting groups are alkanoyl and aroyl. Preferred protecting groups where P^1 and P^2 form part of the same protecting group are where P^1 and P^2 taken together are C_1 - C_6 alkylene. Particularly preferred individual protecting groups are acetyl and benzoyl. A particularly preferred protecting group where P^1 and P^2 form part of the same protecting group is when P^1 and P^2 taken together are dimethylmethylene. Suitable conditions for the deprotection are well known in the art [see for instance 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. In a typical procedure, where P^1 and P^2 are each benzoyl, the protecting groups may be removed by treating a solution of the compound of the formula (III) in a suitable solvent, such as methanol, with a base such as potassium carbonate, typically at room temperature. Compounds of the formula (III) may be prepared by reaction of a compound of the formula



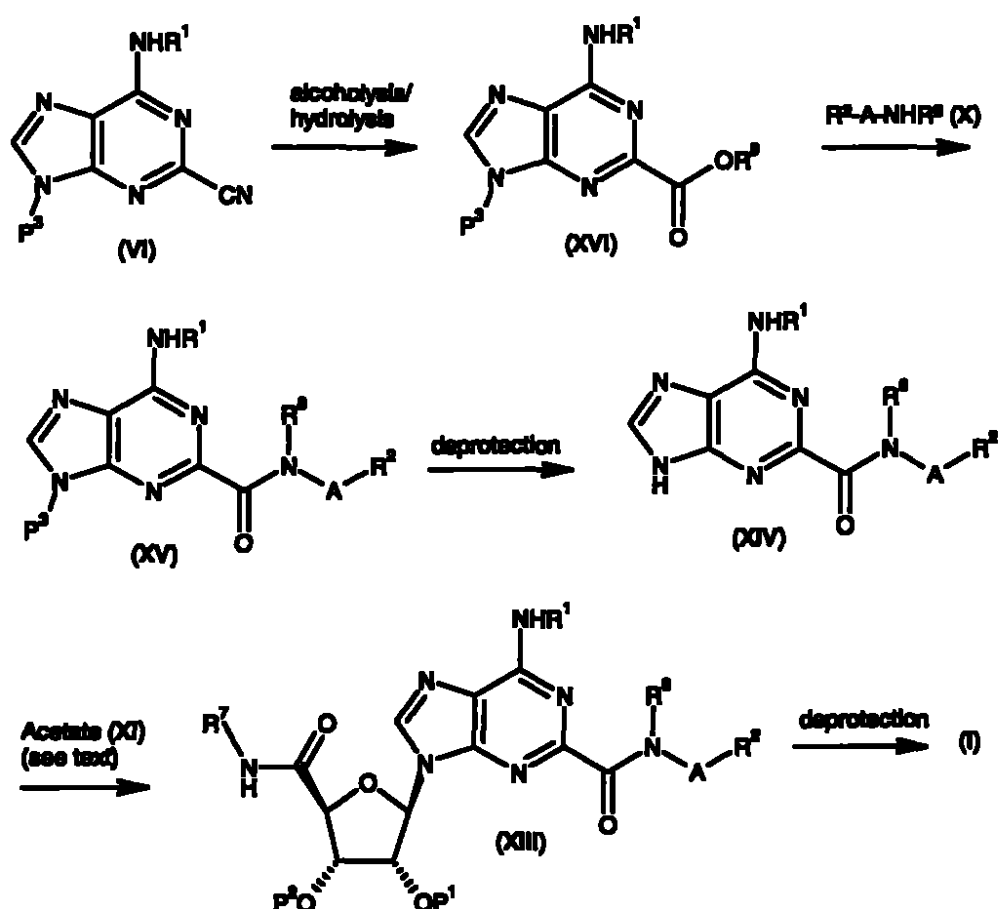
(in which P^1 and P^2 are as defined above) with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate and a compound of the formula (IV) which has been derivatised with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide. In a typical procedure, the compound of the formula (IV) is heated in the presence of a suitable solvent, such as 1,1,1-trichloroethane, and N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide at an elevated temperature, preferably under reflux. The mixture is then allowed to cool and the solvent is removed. The residue is treated with a solution of the compound of the formula (XI) in a suitable solvent such as toluene, followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate and the mixture is heated

under a nitrogen atmosphere at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the chosen solvent to give the compound of the formula (III). In the case of toluene, for example, a temperature of 110 °C is preferred. Compounds of the formula (IV) may be prepared by a sequence of alcoholysis and hydrolysis applied to a nitrile of the formula (V). In a typical procedure, a solution of the nitrile of the formula (V) in an alcoholic solvent R^6OH is treated with a sodium alkoxide of the formula R^6ONa and heated under reflux (R^6 is as defined above). The resulting mixture is cooled, evaporated, dissolved in a suitable solvent such as tetrahydrofuran and treated with an acid such as hydrochloric acid, preferably 2N hydrochloric acid, to give a compound of the formula (IV). Compounds of the formula (V) may be prepared by deprotection of a compound of the formula (VI) wherein P^3 is a suitable protecting group. Examples of suitable protecting groups will be apparent to the skilled person [see for instance 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. A preferred protecting group is that in which P^3 represents tetrahydropyran-2-yl. Suitable conditions for the deprotection are well known in the art [see for instance 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. In a typical procedure, where P^3 is tetrahydropyran-2-yl, the protecting group may be removed by treating a solution of the compound of the formula (VI) in a suitable solvent, such as ethanol, with an acid such as hydrochloric acid. Compounds of formula (VI) may be prepared by substitution of the chloro group in a compound of the formula (VII) with a cyano group. In a typical procedure, a solution of the compound of the formula (VII) in a suitable solvent such as N,N-dimethylformamide is treated with zinc cyanide, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) and an acid acceptor such as triethylamine and heated under an atmosphere of nitrogen to between 80 and 120 °C, preferably to 100 °C. The product of the reaction is usually contaminated with an amount of the corresponding compound of the formula (V) which may be separated by routine chromatography. Compounds of the formula (VII) may be prepared by reaction of a compound of the formula (VIII) with an amine of the formula

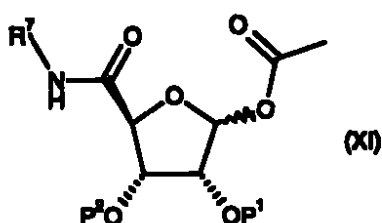
27
28

In a typical procedure, a solution of the compound of the formula (VIII) in a suitable solvent such as isopropyl alcohol is treated with the compound of the formula (XII) and heated at reflux, optionally in the presence of an acid acceptor such as N-ethyl-N-isopropyl-2-propylamine. Compounds of the formula (VIII) may be prepared by protection of 2,6-dichloro-9H-purine (IX). Examples of suitable protecting groups P^3 will be apparent to the skilled person [see for instance 'Protecting Groups In Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. A preferred protecting group is that in which P^3 represents tetrahydropyran-2-yl. Suitable conditions for the protection are well known in the art [see for instance 'Protecting Groups In Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. In a typical procedure, where P^3 is tetrahydropyran-2-yl, a solution of 2,6-dichloro-9H-purine (IX) and an acid catalyst such as 4-toluenesulphonic acid monohydrate in a suitable solvent such as ethyl acetate is heated to between 30 and 70 °C, preferably to 50 °C, and treated with a solution of 2,3-dihydropyran in a suitable solvent such as ethyl acetate.

All the compounds of the formula (I) can also be prepared according to the route shown in Scheme 2, wherein R^0 , P^1 , P^2 and P^3 are as defined above.

Scheme 2

In Scheme 2, the compounds of formula (I) may be prepared by deprotection of a compound of the formula (XIII). Suitable conditions for the deprotection are well known in the art [see for instance 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. In a typical procedure, where P^1 and P^2 are each benzoyl, the protecting groups may be removed by treating a solution of the compound of the formula (XIII) in a suitable solvent, such as methanol, with a base such as potassium carbonate, typically at room temperature. Compounds of the formula (XIII) may be prepared by reaction of a compound of the formula



28
7

(In which P^1 and P^2 are as defined above) with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate and a compound of the formula (XIV) which has been derivatised with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide. In a typical procedure, the compound of the formula (XIV) is heated in the presence of a suitable solvent, such as 1,1,1-trichloroethane, and N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide at an elevated temperature, preferably at reflux. The mixture is then allowed to cool and the solvent is removed. The residue is treated with a solution of the compound of the formula (XI) in a suitable solvent such as toluene followed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate and the mixture is heated under a nitrogen atmosphere at a temperature between room temperature and the reflux temperature of the chosen solvent to give the compound of the formula (XIII). In the case of toluene, for example, a temperature of 90 °C is preferred. Compounds of the formula (XIV) may be prepared by deprotection of a compound of the formula (XV). Suitable conditions for the deprotection are well known in the art [see for instance 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. In a typical procedure, where P^3 is tetrahydropyran-2-yl, the protecting group may be removed by treating a solution of the compound of the formula (XV) in a suitable solvent, such as ethanol, with an acid such as hydrochloric acid. Compounds of the formula (XV) may be prepared by reaction of an ester of the formula (XVI) with an amine of the formula

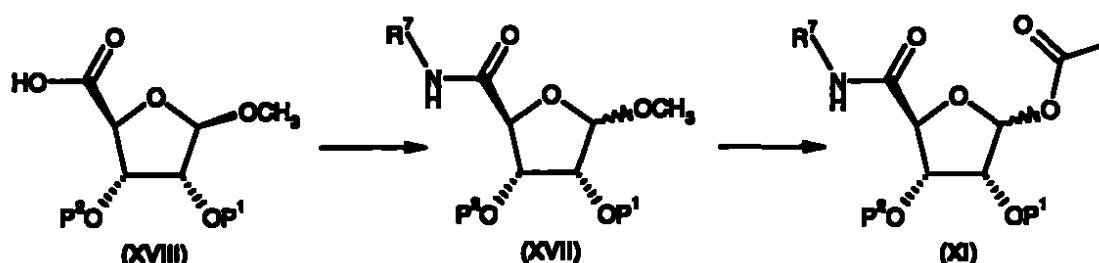


at an elevated temperature, preferably at 100 to 150 °C. In a typical procedure, the compound of the formula (XVI) and the amine of the formula (X) are heated together at 130 °C. Compounds of the formula (XVI) may be prepared by a sequence of alcoholysis and hydrolysis performed on a nitrile of the formula (VI). In a typical procedure, a solution of the nitrile of the formula (VI) in an alcoholic solvent R^9OH is treated with the sodium alkoxide of the formula R^9ONa and heated under reflux. The resulting mixture is

cooled, evaporated, dissolved in a suitable solvent such as a mixture of tetrahydrofuran and water (preferably 3:1 by volume) and treated with an acid such as acetic acid. The resulting mixture is heated at an elevated temperature, preferably under reflux, to give the compound of the formula (XVI).

Compounds of the formula (XI), as used in Schemes 1 and 2, may be prepared as shown in Scheme 3, wherein P^1 and P^2 are as defined above.

Scheme 3



Compounds of the formula (XI) may be prepared by treatment of a compound of the formula (XVII) with a mixture of acetic acid, acetic anhydride and a strong acid such as hydrochloric or sulphuric acid with cooling (typically to -10°C). A compound of formula (XVII) may be prepared from an acid of the formula (XVIII) by activation of the acid as, for example, an acid chloride and treatment of this activated intermediate with an amine of the formula



In a typical procedure, a compound of formula (XVIII) is dissolved in a suitable inert solvent (e.g. dichloromethane) and treated with oxalyl chloride and a catalytic amount of N,N-dimethylformamide. After removal of excess solvent and reagent by evaporation under reduced pressure, the residue is dissolved in anhydrous dichloromethane and treated with an amine of the formula (XIX). With regard to the conditions employed in later steps, it may be appropriate to change the protecting groups P^1 and P^2 in compounds of formula (XVII). Alternative, suitable protecting groups are well-known to the

29

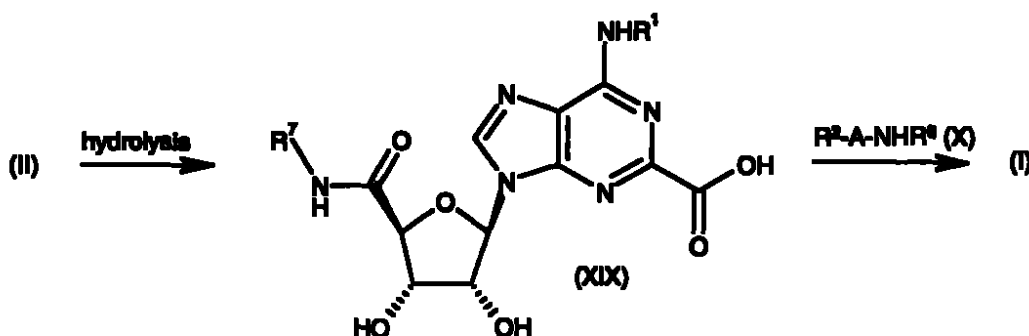
Z

skilled person [e.g. 'Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)', Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. In a typical case, a solution of the compound of formula (XVII) wherein P^1 and P^2 taken together are dimethylmethylene in a suitable solvent such as methanol may be treated with an acid such as pyridinium para-toluenesulphonate to give a compound of formula (XVII) wherein P^1 and P^2 are both replaced by H which may be subsequently reprotected with other functionality. For instance, the compound of formula (XVII) wherein P^1 and P^2 are both replaced by H may be dissolved in a suitable solvent such as dichloromethane and the resulting solution may be treated with an acid acceptor, such as pyridine, and benzoyl chloride to give a compound of formula (XVII) wherein P^1 and P^2 are each benzoyl. Compounds of formula (XVIII) are known in the art, for example in *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5168 where P^1 and P^2 taken together are dimethylmethylene.

Amines of the formulae R^7NH_2 (XIX), R^1NH_2 (XII) and $R^2-A-NHR^8$ (X) are either commercially available or may be prepared by standard techniques well known to persons skilled in the art.

All the compounds of the formula (I) may alternatively be prepared by condensation of an acid of the formula (XIX) with an amine of the formula (X) as shown in Scheme 4.

Scheme 4



The condensation is typically carried out under conventional peptide-coupling conditions. For example, a solution of the acid (XIX) in a suitable solvent such

as dichloromethane may be treated firstly with a suitable coupling agent such as carbonyl diimidazole and subsequently with a compound of the formula (X). An acid of the formula (XIX) may be prepared by hydrolysis of a compound of the formula (II). In order to carry out the hydrolysis, a compound of the formula (II) is typically dissolved in a suitable solvent such as ethanol and treated with a suitable base such as aqueous sodium hydroxide.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

The anti-inflammatory properties of the compounds of the formula (I) are demonstrated by their ability to inhibit neutrophil function which indicates A2a receptor agonist activity. This is evaluated by determining the compound profile in an assay where superoxide production was measured from neutrophils activated by fMLP. Neutrophils were isolated from human peripheral blood using dextran sedimentation followed by centrifugation through Ficoll-Hypaque solution. Any contaminating erythrocytes in the granulocyte pellet were removed by lysis with ice-cold distilled water. Superoxide production from the neutrophils was induced by fMLP in the presence of a priming concentration of cytochalasin B. Adenosine deaminase was included in the assay to remove any endogenously produced adenosine that might suppress superoxide production. The effect of the compound on the fMLP-induced response was monitored colorimetrically from the reduction of cytochrome C within the assay buffer. The potency of the compounds was assessed by the concentration giving 50% inhibition (IC_{50}) compared to the control response to fMLP.

The compounds of the formula (I) can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutically

30

X

acceptable excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of the formula (I) can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or a high molecular weight polyethylene glycol. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the formula (I) may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol or glycerin, and combinations thereof.

The compounds of the formula (I) can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. They are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution

isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

For oral and parenteral administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of the formula (I) will usually be from 0.01 to 100 mg/kg, body weight of the subject to be treated, preferably from 0.1 to 100 mg/kg (in single or divided doses).

Thus tablets or capsules of the compound of the formula (I) may contain from 5 to 500 mg of active compound for administration singly or two or more at a time, as appropriate. The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for any individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case. There can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

The compounds of formula (I) can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a

powder mix of a compound of the formula (I) and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" contains from 20 to 4000 μg of a compound of the formula (I) for delivery to the patient. The overall daily dose with an aerosol will be in the range of from 20 μg to 20mg which may be administered in a single dose or, more usually, in divided doses throughout the day.

Alternatively, the compounds of the formula (I) can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a lotion, solution, cream, ointment, gel, suspension, dusting powder, spray or drug-incorporated dressing (e.g. a tulle dressing, a white soft paraffin or polyethylene glycol impregnated gauze dressing, or hydrogel, hydrocolloid, alginate or film dressing). The compounds of the formula (I) may also be transdermally administered, for example, by the use of a skin patch.

For application topically to the skin, the compounds of the formula (I) can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water. They can also be formulated as a hydrogel with cellulose or polyacrylate derivatives or other viscosity modifiers.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

Thus the invention provides:-

- (i) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (iii) a pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- (iv) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for use as a medicament;
- (v) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament to treat a disease for which a A2a receptor agonist is indicated;
- (vi) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of an anti-inflammatory agent;
- (vii) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disease;
- (viii) use as in (vii) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, bronchiectasis, chronic sinusitis and rhinitis;
- (vi) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Helicobacter pylori*-gastritis, non-*Helicobacter pylori*

32
✱

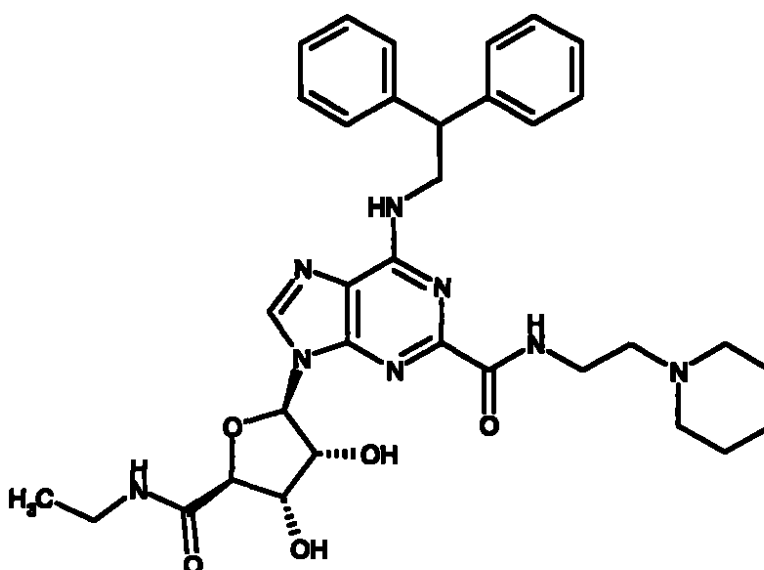
- gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing;
- (vii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a disease for which a A2a receptor agonist is indicated including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (viii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat an inflammatory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (ix) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a respiratory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (x) a method as in (ix) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, bronchiectasis, chronic sinusitis and rhinitis;
- (xi) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Helicobacter pylori*-gastritis, non-*Helicobacter pylori* gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing, including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof; and
- (xii) a compound of the formula (II), (III), (IV), (V), (VI), (XIII), (XIV), (XV) or (XVI).

The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the formula (I):-

¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: *e.g.* s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The mass spectra (m/z) were recorded in the thermospray ionisation mode. The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; DMSO, dimethylsulphoxide; THF, tetrahydrofuran. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate.

EXAMPLE 1

6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



A solution of (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(benzoyloxy)-2-[6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[[[2-(1-piperidinyl)-ethyl]amino]carbonyl]-9*H*-purin-9-yl]-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 7) (104 mg,

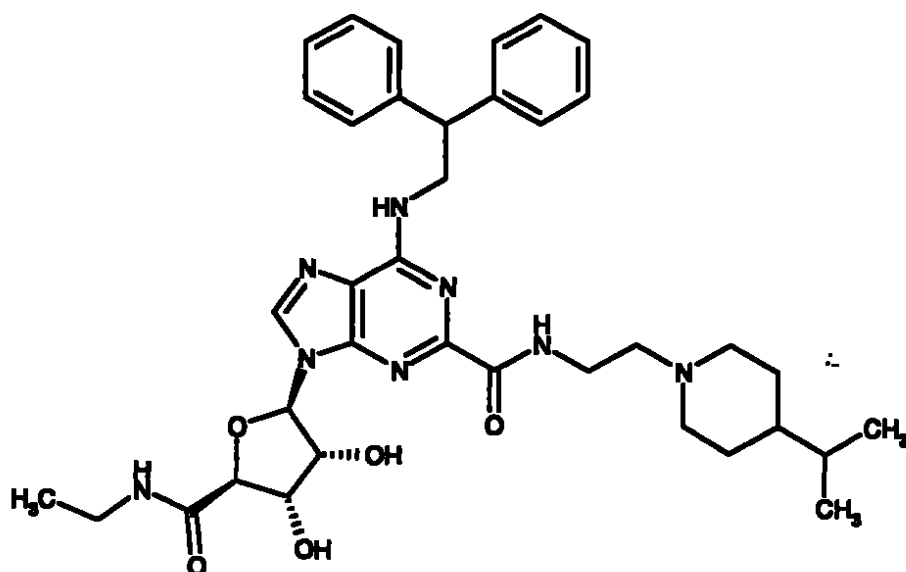
0.12 mmol) in methanol (3 ml) was treated with potassium carbonate (100 mg, 0.72 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (90 : 10 by volume) to afford the title compound as a white solid (44 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.76 (1H, s), 8.67 (1H, br m), 7.63 (1H, br m), 7.38-7.19 (10H, m), 6.92 (1H, m), 6.07 (1H, br m), 5.10 (2H, m), 4.55 (1H, m), 4.36 (4H, m), 3.52 (2H, m), 3.40 (2H, m), 2.60 (2H, br m), 2.40 (4H, br m), 1.37 (6H, m), 1.23 (3H, t).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 643, [MNa⁺] 665.

EXAMPLE 2

6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-*N*-(2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl)-9*H*-purine-2-carboxamide



Methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 11) (100 mg, 0.18 mmol) and 2-(4-isopropyl-1-

piperidinylethylamine (Preparation 17) (300 mg, 1.76 mmol) were heated at 120 °C under a nitrogen atmosphere for three hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90:10:1 by volume) to afford the title compound as a white solid (76 mg, 62 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.80 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 7.55 (2H, br m), 7.35-7.20 (10H, m), 6.95 (1H, br m), 5.95 (1H, br m), 5.10 (2H, m), 4.50 (1H, br m), 4.40-4.20 (5H, m), 3.60-3.30 (5H, m), 2.85 (1H, br m), 2.60 (2H, br m), 1.95 (1H, br m), 1.60-1.50 (3H, br m), 1.30-0.90 (6H, m), 0.80 (6H, d).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 686.

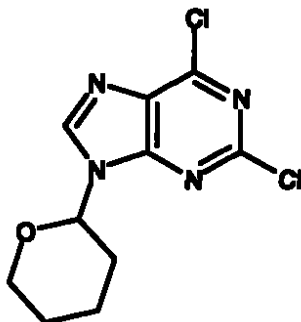
The following Preparations describe the preparation of certain intermediates used in the preceding Examples.

34

/

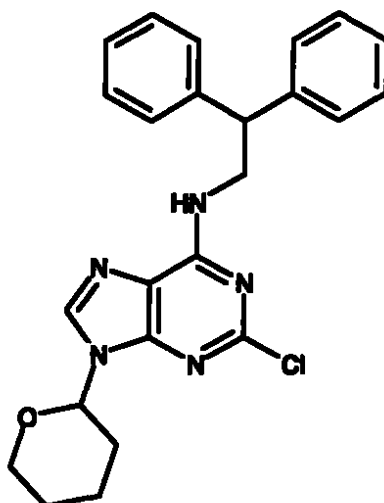
PREPARATION 1

2,6-Dichloro-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine



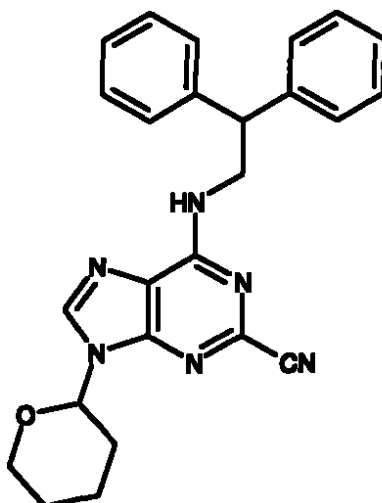
2,6-Dichloro-9H-purine (20 g, 0.11 mol) and 4-toluenesulphonic acid monohydrate (0.2 g) were dissolved in ethyl acetate (300 ml), the mixture was heated to 50°C and a solution of 2,3-dihydropyran (12.6 ml, 0.14 mol) in ethyl acetate (50 ml) added slowly over 30 minutes. The reaction mixture was then cooled to room temperature, water (100 ml) was added and the pH of the solution was adjusted to 7 by addition of a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, washed sequentially with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was azeotroped from pentane (x 2) to afford the title compound as a slightly impure white solid (30.9 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.30 (1H, s), 5.75 (1H, dd), 4.25-4.15 (1H, m), 3.85-3.70 (1H, m), 2.20-1.60 (6H, m).

PREPARATION 2**2-Chloro-N-(2,2-diphenylethyl)-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purin-6-amine**

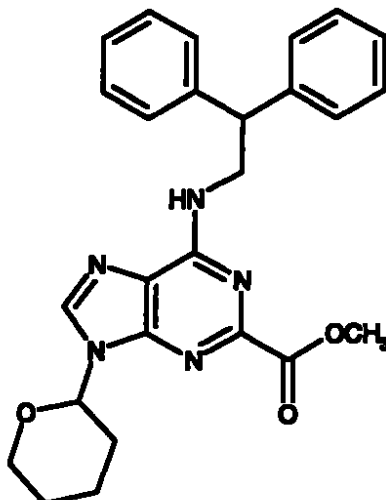
A solution of 2,6-dichloro-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine (Preparation 1) (30.9 g, 0.11 mol) in isopropyl alcohol (600 ml) was treated with *N*-ethyl-*N*-isopropyl-2-propanamine (47.5ml, 0.27mol) and 2,2-diphenylethylamine (24.8 g, 0.13 mol) and the resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was azeotroped from ethyl acetate. The residue was then purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of ethyl acetate : hexane (40 : 60 by volume) gradually changing to ethyl acetate : hexane (60 : 40 by volume) to afford the title compound as a foam (49.7 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95-7.75 (1H, br s), 7.35-7.15 (10H, m), 5.80-5.70 (1H, br s), 5.65 (1H, d), 4.35 (1H, m), 4.30-4.18 (1H, br s), 4.10 (1H, d), 3.70 (1H, t), 2.05-1.95 (2H, m), 1.95-1.80 (1H, m), 1.80-1.55 (3H, m).

PREPARATION 3**6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carbonitrile**

A solution of 2-chloro-*N*-(2,2-diphenylethyl)-9-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-9*H*-purin-6-amine (Preparation 2) (1.0 g, 2.31 mmol), zinc cyanide (0.162 g, 1.38 mmol), triethylamine (0.28 g, 2.77 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (0.133 g, 0.12 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3 ml) was heated under a nitrogen atmosphere at 100 °C for 6 hours. The reaction mixture was allowed to cool and partitioned between ethyl acetate (100 ml) and 2 M sodium hydroxide solution (100 ml). The organic layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The resulting 1:1 mixture of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-9*H*-purine-2-carbonitrile and 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carbonitrile (Preparation 8) were separated by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of ethyl acetate : hexane (40 : 60 by volume) gradually changing to ethyl acetate : hexane (60 : 40 by volume) to give the title compound as a white solid (0.4 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (1H, s), 7.40-7.20 (10H, m), 6.00-5.75 (1H, br s), 5.70 (1H, d), 4.40-4.20 (3H, m), 4.20-4.10 (1H, m), 3.80-3.70 (1H, m), 2.20-1.90 (3H, m), 1.90-1.60 (3H, m).

PREPARATION 4**Methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carboxylate**

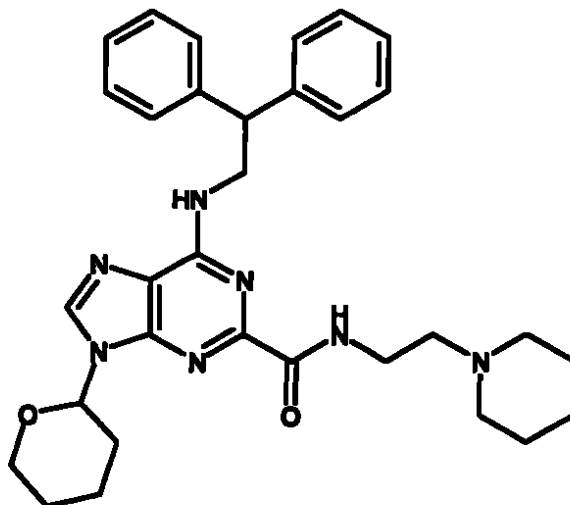
A suspension of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carbonitrile (Preparation 3) (1.00 g, 2.36 mmol) in methanol (20 ml) was treated with sodium methoxide (0.14 g, 2.59 mmol) and the resulting mixture was heated at reflux under a nitrogen atmosphere for 20 hours. TLC analysis showed that some starting material still remained therefore further sodium methoxide (64 mg, 1.18 mmol) was added and the mixture was heated at reflux under a nitrogen atmosphere for a further hour. The mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. Tetrahydrofuran (30 ml) and water (10 ml) were added to the residue and the pH was adjusted to 4 by addition of acetic acid (1 ml). This mixture was heated at reflux for 1 hour. TLC analysis showed that some starting material still remained and therefore further acetic acid (0.5 ml) was added and heating at reflux continued for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic phase was separated, washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (98.5 : 1.5 by volume) to afford the title compound (521 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (1H, br s), 7.37-7.18 (10H, m), 5.84 (2H, m), 4.40 (3H, m), 4.14 (1H, d), 4.00 (3H, s), 3.78 (1H, t), 2.17-1.60 (6H, m).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 458, [MNa⁺] 480.

PREPARATION 5

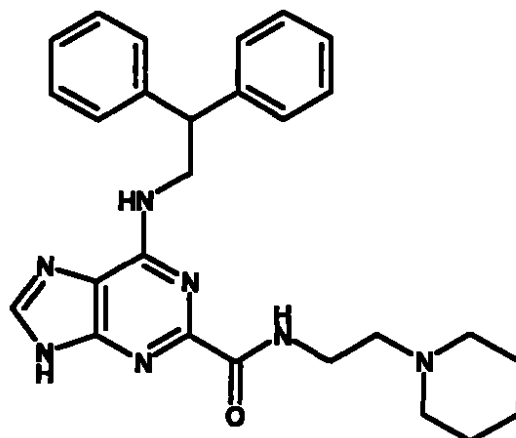
6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carboxamide



Methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carboxylate (Preparation 4) (100 mg, 0.22 mmol) and 1-(2-aminoethyl)piperidine (0.31 ml, 2.19 mmol) were heated together at 130 °C for 2 hours. The excess amine was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (95 : 5 by volume) to afford the title compound as a yellow foam (104 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (1H, br m), 8.00 (1H, br s), 7.17-7.36 (10H, m), 5.94 (1H, d), 5.80 (1H, br m), 4.37 (3H, m), 4.33 (1H, d), 3.78 (1H, t), 3.57 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.40 (4H, br m), 1.65-2.17 (6H, m), 1.26-1.33 (6H, br m).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 554.

PREPARATION 6**6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9H-purine-2-carboxamide**

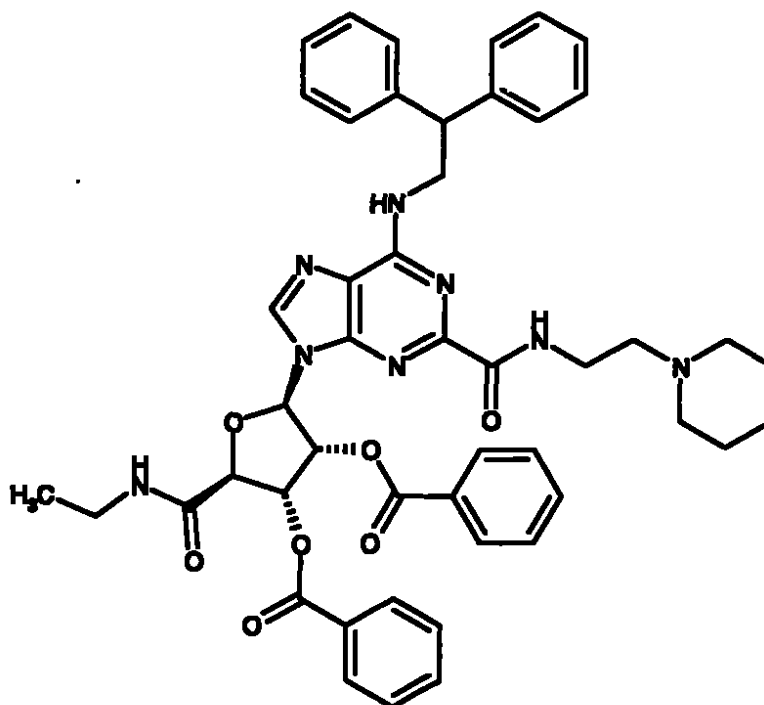
A solution of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carboxamide (Preparation 5) (420 mg, 0.76 mmol) in ethanol (20 ml) was treated with hydrochloric acid (2 M, 0.9 ml). The mixture was heated at reflux for 30 minutes after which time a white precipitate had formed. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane and 10% weight by volume aqueous ammonia. The organic phase was separated, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid (319 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.57 (1H, br m), 8.30 (1H, s), 7.40-7.20 (10H, m), 5.93 (1H, br s), 4.39 (3H, m), 3.62 (2H, m), 2.56 (2H, t), 2.40 (4H, br m), 1.47-1.24 (6H, br m).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 470, [MNa⁺] 492.

37
47**PREPARATION 7**

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(Benzoyloxy)-2-[6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-[(2-(1-piperidinyl)-ethyl)amino]carbonyl]-9*H*-purin-9-yl]-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate



A suspension of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 6) (100 mg, 0.21 mmol) in 1,1,1-trichloroethane (2 ml) was treated with *N*,*O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (0.21 ml, 0.85 mmol). The mixture was heated at reflux for 90 minutes. The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was treated with a solution of (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)- and (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 15) (111 mg, 0.25 mmol) in anhydrous toluene (2 ml) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.05 ml, 0.30 mmol). The resulting solution was then heated at 90°C under a nitrogen atmosphere for 1 hour. TLC analysis showed that some starting material still remained and therefore further trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.05 ml, 0.30 mmol) was added and the heating was continued for 2 hours. Again TLC analysis showed that some starting material still remained therefore further trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.025 ml, 0.15 mmol) was added and the heating was continued for a further hour. The mixture was

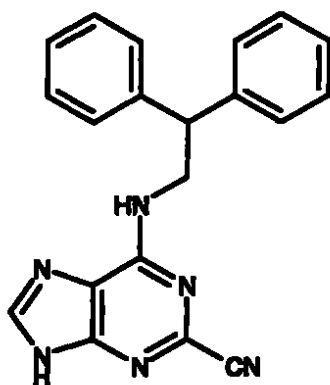
cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (20 ml) and washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (90 : 10 by volume) to afford the title compound as a foam (109 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (1H, br m), 8.06 (3H, d), 7.93 (2H, d), 7.69-7.18 (15H, m), 6.44 (1H, d), 6.23 (2H, br m), 5.91 (1H, br m), 4.92 (1H, d), 4.37 (3H, m), 3.53 (4H, m), 2.60 (2H, br m), 2.44 (4H, br m), 1.40 (6H, m), 1.13 (3H, t).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 851.

PREPARATION 8

6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-9H-purine-2-carbonitrile



A solution of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-tetrahydro-2H-pyran-2-yl-9H-purine-2-carbonitrile (Preparation 3) (17 g, 40.1 mmol) in ethanol (850 ml), was treated with 2 M aqueous hydrochloric acid (50 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in ethanol and the solvent was again removed under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether, filtered, washed with diethyl ether and pentane and dried to afford the title compound as a solid (13.6 g).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.30 (1H, s), 8.20-8.05 (1H, br s), 7.40-7.10 (10H, m), 4.60-4.40 (1.4H, m), 4.20-4.00 (1.6H, m).

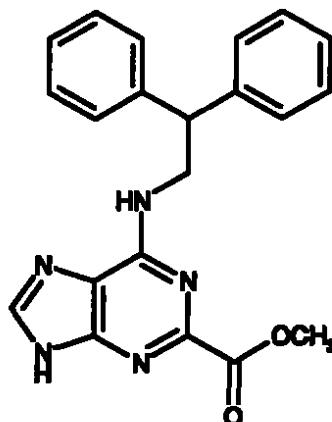
LRMS (thermospray) : *m/z* [MH⁺] 341.

38

17

PREPARATION 9

Methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



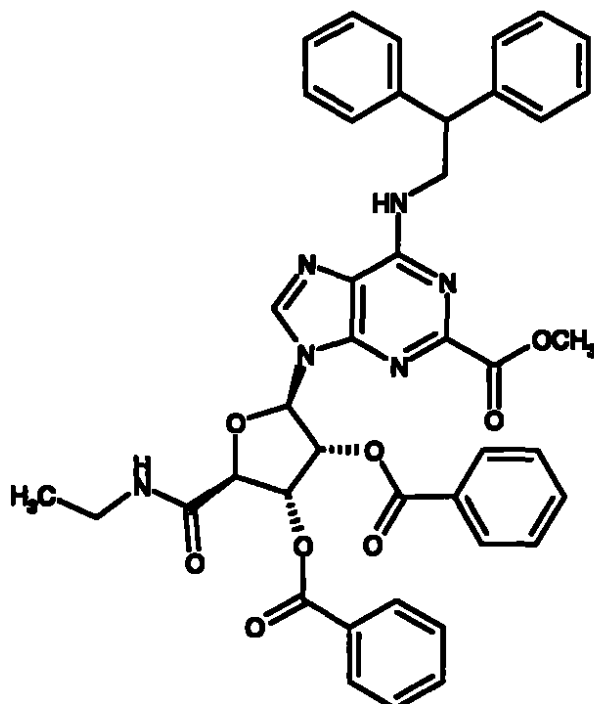
A solution of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carbonitrile (Preparation 8) (5.0 g, 14.7 mmol) and sodium methoxide (4.0 g, 74.1 mmol) in methanol (300 ml) was heated under reflux for 24 hours. Further sodium methoxide (2.0 g, 37 mmol) and methanol (100 ml) were then added and heating was continued for a further 24 hours. The reaction mixture was allowed to cool and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (375 ml), 2 M hydrochloric acid (125 ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The THF was removed under reduced pressure and the suspension was adjusted to pH 7 with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. Ethyl acetate (100 ml) was then added and the white solid consisting mainly of the desired product was filtered, washed with a little water and ethyl acetate and dried. Purification by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol (90 : 10 by volume) gradually changing to dichloromethane : methanol (75 : 25 by volume) afforded the title compound as a white solid (1.25 g). Evaporation of the ethyl acetate filtrate returned 2.6 g of the starting material.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.40 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.30-7.20 (10H, m), 4.80 (2H, m), 4.75 (1H, m), 3.80 (3H, s).

LRMS (thermospray) : m/z $[\text{MH}^+]$ 375.

PREPARATION 10

Methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



A suspension of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) (440mg, 1.18 mmol) in 1,1,1-trichloroethane (25 ml) was treated with *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (1.7 ml, 6.95 mmol). The mixture was heated at reflux for one hour. The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was treated with a solution of (2*S*,3*R*,4*R*)-5-(acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 15) (620 mg, 1.4 mmol) in anhydrous toluene (25 ml) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.26 ml, 1.42 mmol). The resulting solution was then heated at 110 °C under a nitrogen atmosphere for 2.5

39
Z

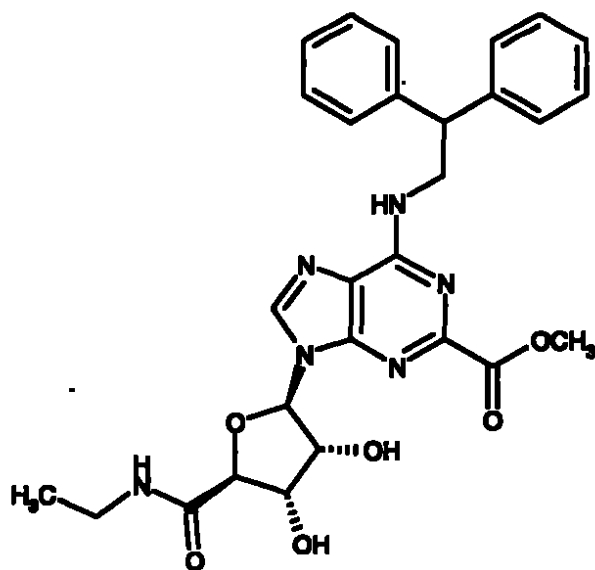
hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (200 ml) and washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : ethyl acetate (5 : 1 by volume) then dichloromethane : ethyl acetate (1 : 1 by volume) to afford the title compound as a foam (540 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.10 (3H, m), 7.80 (2H, d), 7.60 (1H, m), 7.50-7.40 (4H, m), 7.35-7.20 (16H, m), 6.40 (1H, m), 6.20 (2H, m), 5.90 (1H, m), 4.90 (1H, d), 4.40 (3H, m), 4.00 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.35 (1H, m), 1.15 (3H, t).

LRMS (thermospray) : m/z [MNa⁺] 777.

PREPARATION 11

Methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate



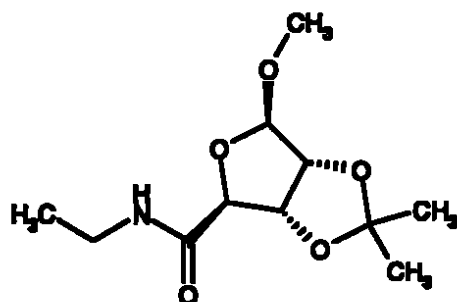
A solution of methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 10) (3.4 g, 4.5 mmol) and sodium

carbonate (50 mg) in dry methanol (60 ml) was stirred at room temperature for four hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in a mixture of dichloromethane:methanol (95:5 by volume, 60 ml). Inorganic salts were filtered off and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with ether, filtered off and dried to yield the target compound as a white solid (2.4 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.60 (1H, m), 8.15 (2H, br s), 7.40-7.15 (10H, m), 6.00 (1H, br m), 5.60 (1H, br s), 5.50 (1H, br s), 4.60-4.40 (3H, m), 4.30 (1H, s), 4.10-4.05 (2H, m), 4.00-3.80 (3H, m), 3.20 (2H, m), 1.00 (3H, t).
LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 547.

PREPARATION 12

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-*N*-Ethyl-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxamide



Oxalyl chloride (14.0 ml, 160 mmol) was added dropwise to a stirred solution of (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylic acid (*J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5168) (23.30 g, 107 mmol) in anhydrous dichloromethane (120 ml) and *N,N*-dimethylformamide (2 drops) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours until gas evolution had ceased. TLC analysis showed that some starting material still remained and so further *N,N*-dimethylformamide (2 drops) was added and stirring was continued for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was azeotroped with anhydrous dichloromethane (x 2). The residue was then dissolved in anhydrous dichloromethane (200 ml) and the solution was treated dropwise with ethylamine (2 M in tetrahydrofuran, 140 ml, 280 mmol). This solution was left at room

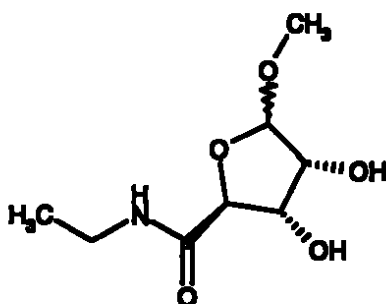
temperature for 48 hours. Diethyl ether (250 ml) was added and the mixture was stirred for 15 minutes. The mixture was filtered and the solvent was removed from the filtrate under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : ethyl acetate (100 : 0 by volume) gradually changing to dichloromethane : ethyl acetate (44 : 66 by volume) to afford the title compound as a yellow solid (24.70 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.53 (1H, br m), 5.12 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 3.46 (3H, s), 3.32 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.15 (3H, t).

LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 246.

PREPARATION 13

(2S,3S,4R,5R)- and (2S,3S,4R,5S)-N-Ethyl-3,4-dihydroxy-5-methoxytetrahydro-2-furancarboxamide



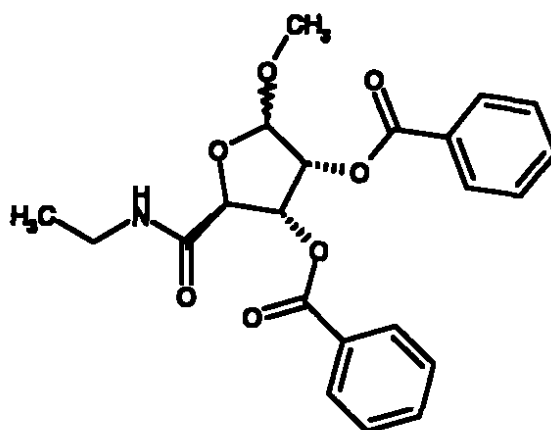
A solution of (3aR,4S,6R,6aR)-N-ethyl-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carboxamide (Preparation 12) (24.60 g, 100 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulphonate (2.50 g, 10 mmol) in methanol (500 ml) was heated at reflux for 18 hours. NMR analysis showed that some starting material still remained. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (500 ml) and heated under reflux for 8 hours. NMR analysis showed that some starting material still remained therefore the solvent was removed under reduced pressure once more. The residue was dissolved in methanol (500 ml) and the resulting solution was heated under reflux for 24 hours. The solvent was then

removed under reduced pressure and the residue was azeotroped with dichloromethane (x3) to afford the title compound as an oil (20.50 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.58 (1H, br m), 4.99 (0.25H, d), 4.94 (0.75H, d), 4.46 (0.25H, d), 4.37 (1.5H, m), 4.24 (0.25H, dd), 4.05 (1H, m), 3.52 (0.75H, s), 3.47 (2.25H, s), 3.30 (2H, m), 1.16 (3H, m)

PREPARATION 14

(2S,3R,4R,5S)- and (2R,3R,4R,5S)-4-(Benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-2-methoxytetrahydro-3-furanyl benzoate



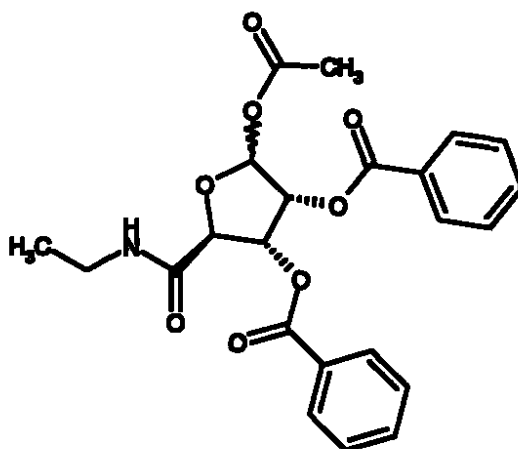
A solution of benzoyl chloride (30.0 ml, 259 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added slowly to a solution of (2S,3S,4R,5R)- and (2S,3S,4R,5S)-N-ethyl-3,4-dihydroxy-5-methoxytetrahydro-2-furancarboxamide (Preparation 13) (20.50 g, 100 mmol) and pyridine (33.0 ml, 409 mmol) in dichloromethane (400 ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between diethyl ether and hydrochloric acid (1M, 300 ml). The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed sequentially with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : diethyl ether (95 :5 by volume) gradually changing to dichloromethane : diethyl ether (80 :

20 by volume) to afford the title compound as an oil and as a mixture of α and β anomers (37.0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (0.5H, d), 7.95 (1.5H, d), 7.88 (1.5H, d), 7.81 (0.5H, d), 7.66-7.25 (6H, m), 6.65 (1H, br m), 5.88 (1H, m), 5.60 (0.75H, dd), 5.46 (0.25H, d), 5.23 (0.75H, d), 5.17 (0.25H, t), 4.80 (1H, m), 3.59 (2.25H, s), 3.49 (0.75H, s), 3.39 (2H, m), 1.23 (3H, t)

PREPARATION 15

(2S,3R,4R,5R)- and (2S,3R,4R,5S)-5-(Acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate



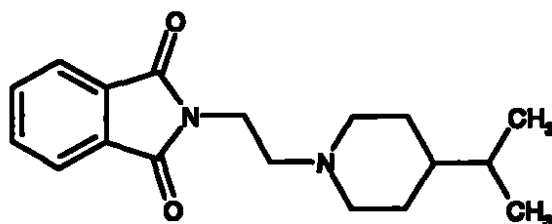
A solution of (2S,3R,4R,5S)- and (2R,3R,4R,5S)-4-(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-2-methoxytetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 14) (37.0 g, 89.6 mmol) in a mixture of acetic acid (330 ml, 5.77 mol) and acetic anhydride (67 ml, 709 mmol) was cooled to -10°C and treated dropwise with hydrochloric acid (12 N, 7.0 ml, 132 mmol). The mixture was stirred for 18 hours, during which time it was allowed to warm up to room temperature. After cooling the mixture to 0°C , it was diluted with water (1000 ml) and then extracted with ethyl acetate (3 x 500 ml). The organic layers were combined, washed sequentially with water, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of diethyl

ether : pentane (66 : 44 by volume) gradually changing to diethyl ether : pentane (100:0 by volume). The residue was further purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : diethyl ether (95 : 5 by volume) gradually changing to dichloromethane : diethyl ether (90 : 10 by volume) to afford the title compound as a mixture of α - and β -anomers (15.40 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (0.8H, d), 7.97 (1.2H, d), 7.92 (1.2H, d), 7.79 (0.8H, d), 7.65-7.24 (6H, m), 6.73 (0.4H, d), 6.62 (0.4H, br m), 6.46 (0.6H, br m), 6.42 (0.6H, d), 6.07 (0.4H, dd), 5.95 (0.6H, t), 5.72 (0.6H, d), 5.44 (0.4H, t), 4.94 (0.4H, d), 4.86 (0.6H, d), 3.36 (2H, m), 2.17 (1.8H, s), 2.10 (1.2H, s), 1.20 (3H, m).

PREPARATION 16

2-[2-(4-Isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



A solution of 4-isopropylpiperidine (3.3 g, 20.2 mmol) and 2-bromoethylphthalimide (5.4 g, 21.3 mmol) in acetonitrile (100 ml) was treated with potassium carbonate (5.9 g, 45.4 mmol), heated under reflux for 2.5 hours and then stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and water (100 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with further ethyl acetate (100 ml). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : diethyl ether (50 : 50 by volume) changing to pure diethyl ether to afford the title compound (3.3 g).

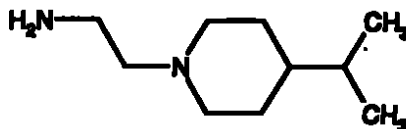
42

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.80 (2H, m), 7.70 (2H, m), 3.80 (2H, t), 3.00 (2H, m), 2.60 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.40 (1H, m), 1.20 (2H, dq), 0.95 (1H, m), 0.80 (6H, d).

LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 301.

PREPARATION 17

2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethylamine



A solution of (2-[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (Preparation 16) (3.2 g, 10.6 mmol) in a 33 % solution of methylamine in ethanol (60 ml) was heated at reflux for three hours. The solvent was removed under reduced pressure, further ethanol (60 ml) was added and the solvent was again removed under reduced pressure. The residue was suspended in dichloromethane (100 ml) and the solid was filtered off and washed with further dichloromethane (100 ml). The filtrate was evaporated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 1 by volume) to give a colourless oil. Bulb to bulb distillation (150-160 °C, 30 mmHg) yielded the title compound (1.0 g).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.90 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.40 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.40 (1H, m), 1.30-1.20 (4H, m), 1.00 (1H, m), 0.85 (6H, d).

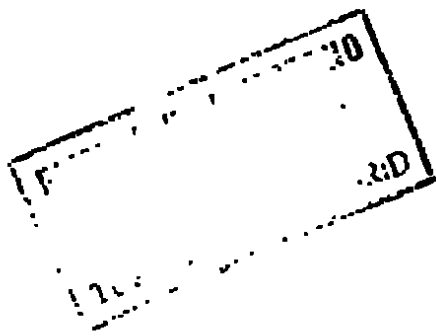
LRMS (thermospray) : m/z [MH⁺] 171.

It will be appreciated that what will be claimed is as follows:

- (i) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (ii) a process for the preparation of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (iii) a pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- (iv) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for use as a medicament;
- (v) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament to treat a disease for which a A2a receptor agonist is indicated;
- (vi) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of an anti-inflammatory agent;
- (vii) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disease;
- (viii) use as in (vii) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema bronchiectasis, chronic sinusitis and rhinitis;
- (vi) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Helicobacter pylori*-gastritis, non-*Helicobacter pylori*

43
X

- gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing;
- (vii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a disease for which a A2a receptor agonist is indicated including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (viii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat an inflammatory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (ix) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a respiratory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (x) a method as in (ix) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, bronchiectasis, chronic sinusitis and rhinitis;
- (xi) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Helicobacter pylori*-gastritis, non-*Helicobacter pylori* gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing, including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof; and
- (xii) A compound of the formula (II), (III), (IV), (V), (VI), (XIII), (XIV), (XV) or (XVI).



OFICINA DE PATENTES

44

Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí.

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1.982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1.980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como última parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada.

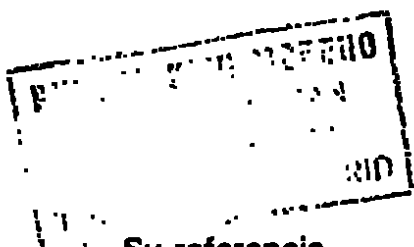
De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc. P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades.

Firmado: Andrew Gersey

Fecha: 2 NOV 2000

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria



Su referencia
PCS10387AJR-PROV

18 FEB 2000

0003960.2

**OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE**

IMPRESO 1/77

Ley de Patentes 1977

-
- 1 Título de la invención**
1 Indicar el título de la invención. DERIVADOS DE PURINA

Notas

Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700).

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1.990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso.

-
- 2 Detalles relacionados con el solicitante.**
-- Primero o único solicitante.
2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar:

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

- 2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren.**

-
- 2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente:**

Apellidos
Nombres

Advertencia

Después de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1.997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción.

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

**RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

**Código postal CT13 9NJ
(si es preciso).**

País REINO UNIDO

**Número ADP
(si es preciso) 1271001**

-- **Segundo solicitante (en su caso).**

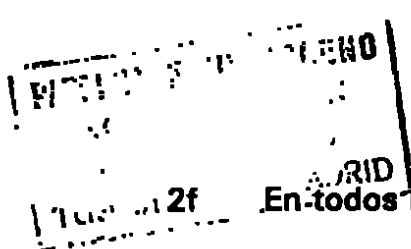
2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado).

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente;

**Apellidos
Nombres**



En todos los casos sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:

Si existen más solicitantes sírvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada.

3 Dirección para detalles de servicio.

3a  Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes ☒ No ☐   Ir a 3b

 

Sírvanse indicar los
detalles siguientes.

Nombre del agente
K. S. RUDDOCK

Dirección del agente.

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal CT13 9NJ
Número de ADP del Agente 6296446001

3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido.

Sírvanse marcar la casilla correcta.

3b

Si no han designado a un agente sírvanse indicar un nombre y una dirección en el Reino Unido para que se les pueda enviar la correspondencia:

Apellido

Dirección

Código postal

Número ADP (si es conocido)

Número de teléfono de día (si está disponible)

3b

Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

4

Número de referencia

4

Número de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

PCS10387AJR-PROV

5

Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

5

¿Está usted reivindicando el hecho de que esta solicitud ha de ser tratada como habiendo sido presentada a la fecha de presentación de una solicitud anterior?

Si

No X → Ir a 6

↓

Sírvanse indicar los detalles a continuación.

Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

Y la Sección de la Ley de Patentes 1977 al amparo de la cual está efectuando la reivindicación:

15(4) Divisoria

8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

6

Declaración de prioridad

6

Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes

10

P. 10

País de presentación

anteriores, sírvanse indicar:

Número de la solicitud
de la prioridad
(si es conocido)

Fecha de
presentación
(día, mes, año)

49

X

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del número de solicitud.

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1.990.

7 Declaración de Invención

7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el único inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15).

La contestación debe ser "No", si:

- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad.

8 Lista de comprobación

8a Sírvanse llenar el número de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud.

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	Descripción	43
Resumen	Dibujo(s)	

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s).

8b ¿Cuál de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

Traducción(s) de documentos de prioridad
(indicar cuantos). _____

50 ~~26~~

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión
(sírvanse indicar cuantos).

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/
investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen
sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

9 Solicitud.

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación
solicitud.

Firma ilegible _____ Fecha 18/02/2000
K.S.RUDDOCK (día, mes, año)

Agente
Apoderado

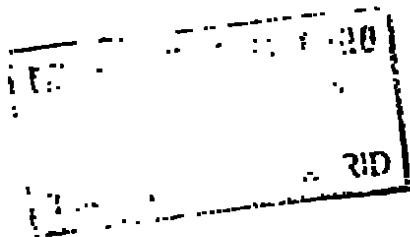
9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes
1.990) deberá firmar esta solicitud.

De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente rellenado.

Sírvanse devolver el formulario rellenado, los anexos y duplicados en su caso,
juntamente con los derechos que proceden a:

The Comptroller o
The Patent Office
Cardiff Road
Newport
NP9 1RH

X The comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY



51 ~~5~~

PCS10387AJR-PROV

-1-

GB 0003960.2 solicitada el 18 de febrero de 2000

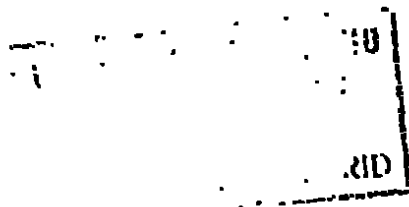
DERIVADOS DE PURINA

La presente invención se refiere a ciertos derivados de purina. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de purina-2-ilcarboxamida, a su preparación y a composiciones, usos e intermedios usados en la preparación de los mismos. Estos derivados son agonistas funcionales y selectivos del receptor humano A2a de la adenosina y se pueden usar como agentes antiinflamatorios en el tratamiento, entre otros, de enfermedades del tracto respiratorio.

10 La adenosina es una molécula que se encuentra en todas partes y que tiene una función importante en el metabolismo intermediario de los mamíferos. Independientemente, la adenosina actúa sobre varios receptores de superficie produciendo una serie de respuestas. La clasificación de los
15 receptores ha revelado la presencia de al menos cuatro subtipos: A1, A2a, A2b y A3. Se ha descrito que la estimulación de los receptores A2 de la adenosina sobre la superficie de neutrófilos humanos inhibe fuertemente una serie de funciones de los neutrófilos. Los neutrófilos
20 activados pueden dañar el tejido pulmonar liberando especies de oxígeno reactivas, por ejemplo, radicales anión superóxido (O_2^-) y productos granulares, por ejemplo, elastasa neutrófila humana (HNE), entre otros mediadores inflamatorios. Además, los neutrófilos activados desempeñan la síntesis de novo y
25 liberan productos derivados del ácido araquidónico como leucotrieno B₄ (LTB₄). El LTB₄ es un potente quimioatrayente

que agrupa más neutrófilos en el foco inflamatorio, mientras que la liberación de O_2^- y HNE afectan de modo adverso a la matriz extracelular pulmonar. El subtipo de receptor A2 que interviene en muchas de estas respuestas (liberación de O_2^- y LTB₄/HNE y adhesión celular) se ha denominado A2a. El subtipo A2 (A2a o A2b) que interviene en el resto de efectos está aún por determinar.

Se considera que la actividad agonista selectiva en el receptor A2a ofrece mayor beneficio terapéutico que el uso de agonistas de receptor de adenosina no selectivos debido a que la interacción con otros subtipos de receptor está asociada a efectos perjudiciales en el pulmón en estudios de tejidos humanos y de modelos animales. Por ejemplo, broncoconstricciones asmáticas, aunque no las no asmáticas cuando se estimula de forma provocada con adenosina inhalada. Esta respuesta se debe, al menos en parte, a la activación del subtipo de receptor A1. La activación de los receptores A1 también promueve la quimiotaxis de los neutrófilos y la adhesión a las células endoteliales, promoviendo así la lesión pulmonar. Además, a muchos pacientes con enfermedad respiratoria se les prescriben de forma simultánea agonistas β_2 y en estudios en animales se ha demostrado una interacción negativa entre los receptores de isoprenalina y adenosina, acoplados negativamente a la adenilato ciclasa. La desgranulación de las células cebadas humanas se promueve por la activación de los receptores A2b de la adenosina, así



SB
AS

-3-

pues, también es ventajosa la selectividad sobre este receptor.

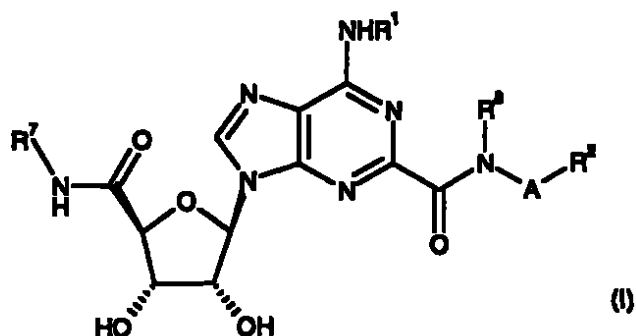
Los autores de la presente invención han descubierto ahora sorprendentemente que los presentes derivados de purina
5 inhiben la función de los neutrófilos y son agonistas selectivos del receptor A2a de la adenosina.

Los presentes compuestos se pueden usar para tratar cualquier enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a de la adenosina. Estos se pueden usar para
10 tratar una enfermedad en la que esté implicado el daño a tejidos inducido por leucocitos (por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos). Estos son útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio como el síndrome del
15 distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis. Los presentes compuestos también se pueden usar en el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil
20 masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquemia, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad
25 inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto

gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un
5 compuesto de fórmula:

10



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,
en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, opcionalmente
15 sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno
independientemente de fenilo y naftilo, estando dicho fenilo
y naftilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, alcoxi
C₁-C₆, halo o ciano;

A es un enlace o alquileno C₁-C₆;

20 R² es (i) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo
o naftilo, estando dichos cicloalquilo C₃-C₇, fenilo y naftilo
opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, fenilo, (alcoxi
C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), fluoro(alquilo C₁-
C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆), alcanóilo C₂-C₃, halo, -OR³, ciano,
25 -COOR³, cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)ₘR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³,
-NR³COR⁴ o -NR³SO₂R⁴, con la condición de que cuando A es un

enlace, R^2 no es hidrógeno,

o (ii) cuando A es alquileo C_2-C_6 , $-NR^3R^3$, $-OR^3$, $-COOR^3$,
 $-OCOR^4$, $-SO_2R^4$, $-CN$, $-SO_2NR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ o $-CONR^3R^3$,

o (iii) un heterociclo mono o bicíclico de 4 a 11 miembros
5 unido por un C que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el
anillo, o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o
1 átomo de azufre en el anillo, estando opcionalmente
sustituido en C con oxo, (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6),
amino(alquilo C_1-C_6), fluoro(alquilo C_1-C_6), fluoro(alcoxi C_1-
10 C_6), fluoro(alcanoílo C_2-C_3), halo, ciano, $-OR^5$, R^6 , $-COR^5$,
 $-NR^5R^5$, $-COOR^5$, $-S(O)_mR^6$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^6$ o
 $-NR^5COR^6$ y opcionalmente sustituido en N con (alcoxi C_1-
 C_6) (alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_2-C_6), fluoro(alquilo C_1-C_6),
fluoro(alcanoílo C_2-C_3), R^6 , $-COR^5$, $-COOR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^5R^5$
15 o $-CONR^5R^5$,

o (iv) cuando A es alquileo C_2-C_6 , azetidínico, pirrolidinico,
piperidinico o piperazínico unido por N,
estando cada uno opcionalmente sustituido en C con alquilo
 C_1-C_6 , fenilo, (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_1-
20 C_6), fluoro(alquilo C_1-C_6), fluoro(alcoxi C_1-C_6), alcanoílo C_2-
 C_3 , halo, $-OR^3$, ciano, $-COOR^3$, cicloalquilo C_3-C_7 , $-S(O)_mR^4$,
 $-NR^3R^3$, $-SO_2NR^3R^3$, $-CONR^3R^3$, $-NR^3COR^4$ o $-NR^3SO_2R^4$, y estando dicho
piperazínico opcionalmente sustituido en N con alquilo C_1-C_6 ,
fenilo, (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), amino(alquilo C_2-C_6),
25 fluoro(alquilo C_1-C_6), alcanoílo C_2-C_3 , $-COOR^4$, cicloalquilo C_3-
 C_7 , $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^3R^3$ o $-CONR^3R^3$;

R³ es H, alquilo C₁-C₆ o fenilo;

R⁴ es alquilo C₁-C₆ o fenilo;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo o het;

5 R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo o het;
m es 0, 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo, azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o het, estando dichos azetidin-3-ilo,

10 pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆; y

"het", usado en las definiciones de R⁵, R⁶ y R⁷, significa pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo,

15 tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo o quinoxalinilo, unido por C, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano
20 o halo.

En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo y los grupos alquilo, alquilenos, alcanofilo y alcoxi que contienen el número necesario de átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada.

25 El heterociclo como se define anteriormente en R¹, parte (iii), puede ser aromático o total o parcialmente saturado.

La expresión "unido por C" usada en las definiciones de R² y "het" significa que el grupo está unido al átomo adyacente por medio de un átomo de C. La expresión "unido por N" usada en la definición de R² significa que el grupo está unido al átomo adyacente por un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alquileno incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno y 1,2-propileno. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc y

dietanolamina.

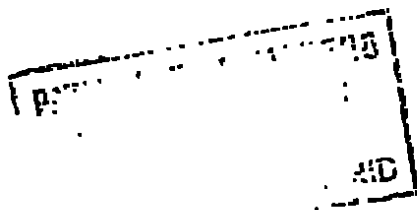
En Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 puede encontrarse una revisión de las sales adecuadas.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los 5 compuestos de fórmula (I) incluyen los hidratos de los mismos.

Además, en el alcance de la presente se incluyen los compuestos de fórmula (I) y sus polimorfos.

Un compuesto de fórmula (I) puede contener uno o más 10 átomos de carbono asimétricos adicionales y, por tanto, existir en dos o más formas estereoisómeras. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I), así como las mezclas de los mismos cuando sea apropiado, junto con tautómeros individuales de 15 los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas.

La separación de los diastereoisómeros se puede conseguir por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) o 20 de una sal o derivado adecuado del mismo. También se puede preparar un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) del racemato 25 correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas



59, 2

-9-

formadas por la reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea lo más apropiado.

Preferiblemente, R¹ es alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo.

Preferiblemente, R¹ es alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo.

Preferiblemente, R¹ es alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 ó 2 grupos fenilo.

10 Preferiblemente, R¹ es o difeniletilo.

Preferiblemente, R¹ es 2,2-difeniletilo.

Preferiblemente, A es alquileno C₁-C₆.

Preferiblemente, A es alquileno C₁-C₃.

Preferiblemente, A es etileno.

15 Preferiblemente, A es 1,2-etileno.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por el N opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por el N opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₃.

20 Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por el N opcionalmente sustituido en C con propilo.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por el N opcionalmente sustituido con propilo en la posición 4.

25 Preferiblemente, R² es piperidin-1-ilo o 4-(prop-2-il)piperidin-1-ilo.

Preferiblemente, R⁷ es alquilo C₁-C₆.



60

49

-10-

Preferiblemente, R^7 es alquilo C_1-C_4 .

Preferiblemente, R^7 es alquilo C_1-C_2 .

Preferiblemente, R^7 es etilo.

Preferiblemente, R^8 es H.

5 Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por rutas convencionales tales como los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación o por procedimientos específicos descritos en la sección de Ejemplos o por procedimientos similares a los mismos. La
10 presente invención también incluye uno cualquiera o más de estos procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier nuevo intermedio usado en los mismos. A no ser que se indique de otro modo, en los procedimientos generales descritos, R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y A son como se han
15 definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar conforme a la ruta mostrada en el Esquema 1, en el que R^9 es alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo o etilo y P^1 , P^2 y P^3 representan grupos protectores.

20

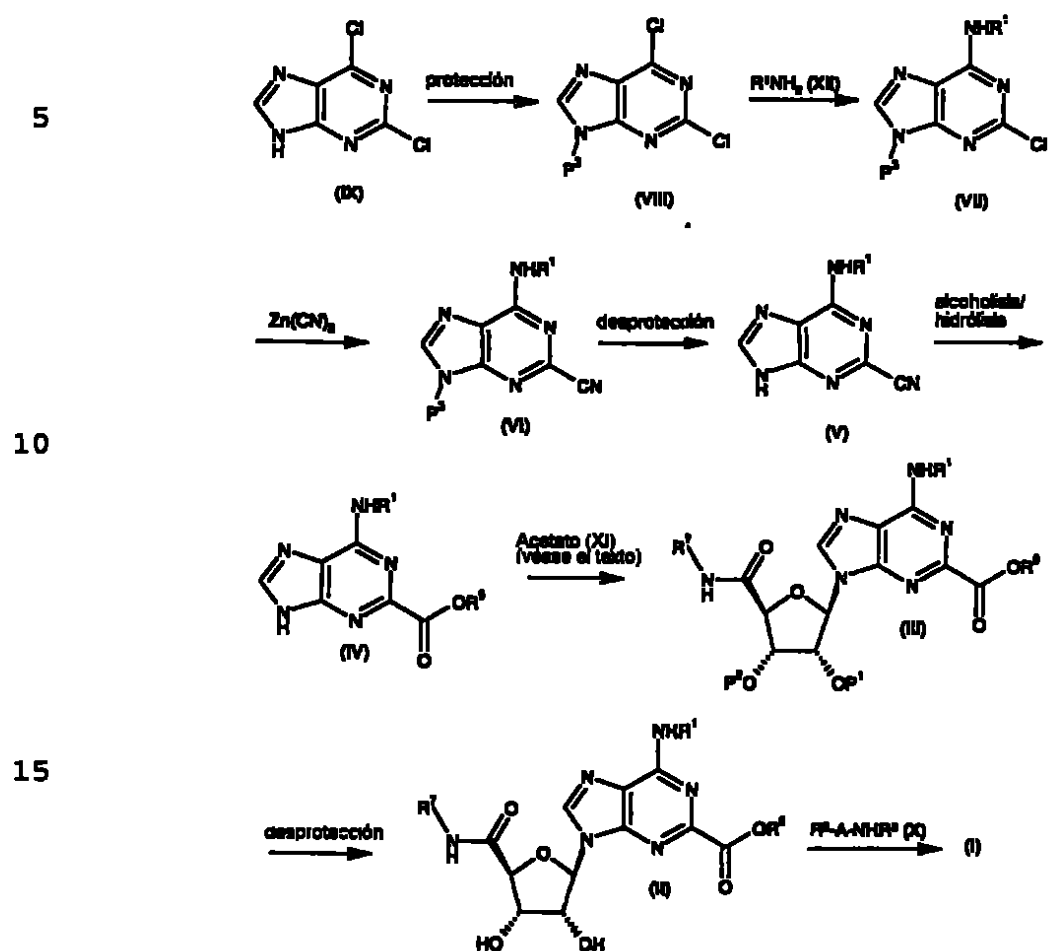
25

IND

61

~~6~~

Esquema 1



En el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por la reacción de un éster de fórmula (II) con una amina de fórmula

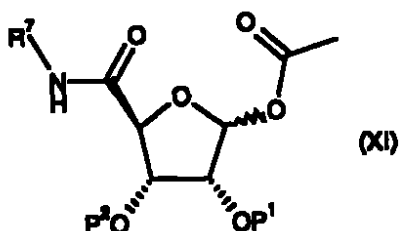


La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, preferiblemente de 100 a 150°C y opcionalmente en

presencia de un disolvente adecuado como etanol. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (II) y la amina de fórmula (X) se calientan conjuntamente a aproximadamente 120°C. Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (III), en el que los grupos P^1 y P^2 pueden ser iguales o distintos y pueden formar parte opcionalmente del mismo grupo protector. Ejemplos de grupos protectores adecuados serán evidentes para los técnicos en la materia [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. Los grupos protectores individuales preferidos son alcanóilo y aroílo. Grupos protectores preferidos cuando P^1 y P^2 forman parte del mismo grupo protector son aquellos en los que P^1 y P^2 tomados conjuntamente son alquileo C_1-C_6 . Grupos protectores individuales particularmente preferidos son acetilo y benzoílo. Un grupo protector particularmente preferido cuando P^1 y P^2 forman parte del mismo grupo protector es cuando P^1 y P^2 tomados conjuntamente son dimetilmetileno. Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P^1 y P^2 son cada uno benzoílo, los grupos protectores se pueden retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal

como metanol, con una base como carbonato potásico, de forma típica a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula

5



(en el que P^1 y P^2 son como se han definido antes) con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y un compuesto de fórmula (IV) que se ha transformado con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (IV) se calienta en presencia de un disolvente adecuado como 1,1,1-tricloroetano y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una temperatura elevada, preferiblemente a reflujo. La mezcla se deja enfriar seguidamente y se elimina el disolvente. El residuo se trata con una solución del compuesto de fórmula (XI) en un disolvente adecuado como tolueno, seguido por trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y la mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente elegido para dar el compuesto de fórmula (III). En el caso del tolueno, por ejemplo, se prefiere una temperatura de 110°C. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por una secuencia de alcoholisis e hidrólisis

aplicada a un nitrilo de fórmula (V). En un procedimiento típico, se trata una solución del nitrilo de fórmula (V) en un alcohol como disolvente R^9OH con un alcóxido sódico de fórmula R^9ONa y se calienta a reflujo (R^9 es como se ha
5 definido antes). La mezcla resultante se enfría, se evapora, se disuelve en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano y se trata con un ácido como ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico 2N, dando un compuesto de fórmula (IV). Los compuestos de fórmula (V) se pueden
10 preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (VI) en el que P^3 es un grupo protector adecuado. Ejemplos de grupos protectores adecuados serán evidentes para los técnicos en la materia [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green
15 and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. Un grupo protector preferido es aquel en el que P^3 representa tetrahidropiran-2-ilo. Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda
20 Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P^3 es tetrahidropiran-2-ilo, el grupo protector se puede retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado como etanol, con un ácido como ácido
25 clorhídrico. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por sustitución del grupo cloro en un compuesto de

fórmula (VII) con un grupo ciano. En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado como N,N-dimetilformamida con cianuro de cinc, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y un aceptor de ácidos como trietilamina y se calienta en atmósfera de nitrógeno de 80 a 120°C, preferiblemente a 100°C. El producto de la reacción está normalmente contaminado con una cantidad del compuesto correspondiente de fórmula (V) que se puede separar por cromatografía de rutina. Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con una amina de fórmula

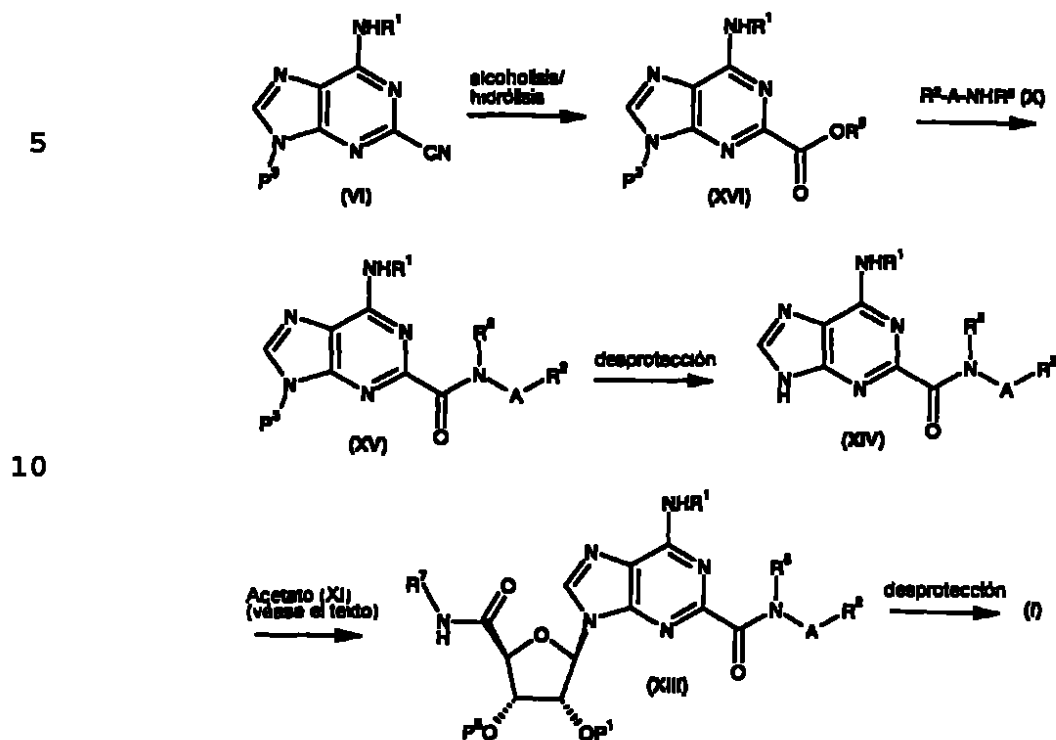


En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado como alcohol isopropílico con el compuesto de fórmula (XII) y se calienta a reflujo, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácidos como N-etil-N-isopropil-2-propilamina. Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar protegiendo 2,6-dicloro-9H-purina (IX). Ejemplos de grupos protectores P^3 adecuados serán evidentes para los técnicos en la materia [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. Un grupo protector preferido es aquel en el que P^3 representa tetrahidropiran-2-ilo. Las condiciones adecuadas para la protección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in

Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P³ es tetrahidropiran-2-ilo, se calienta hasta 30 a 70°C, preferiblemente hasta 50°C una
5 solución de 2,6-dicloro-9H-purina (IX) y un catalizador ácido como ácido 4-toluenosulfónico monohidratado en un disolvente adecuado como acetato de etilo y se trata con una solución de 2,3-dihidropirano en un disolvente adecuado como acetato de etilo.

10 Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar conforme a la ruta mostrada en el Esquema 2, en el que R⁹, P¹, P² y P³ son como se han definido antes.

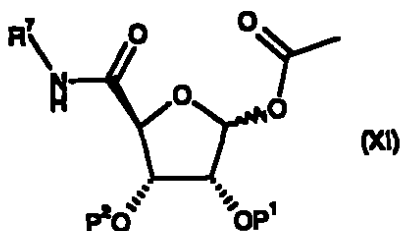
Esquema 2



En el Esquema 2, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) desprotegiendo un compuesto de fórmula (XIII). Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P^1 y P^2 son cada uno benzofilo, los grupos protectores se pueden retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado como metanol con una base como carbonato potásico,

de forma típica a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula

5



(en el que P^1 y P^2 son como se han definido antes) con
10 trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y un compuesto de
fórmula (XIV) que se ha transformado con N,O-
bis(trimetilsilil)acetamida. En un procedimiento típico, se
calienta el compuesto de fórmula (XIV) en presencia de un
disolvente adecuado como 1,1,1-tricloroetano y N,O-
15 bis(trimetilsilil)acetamida a una temperatura elevada,
preferiblemente a reflujo. La mezcla se deja enfriar entonces
y se elimina el disolvente. El residuo se trata con una
solución del compuesto de fórmula (XI) en un disolvente
adecuado como tolueno, seguido por trifluorometanosulfonato
20 de trimetilsililo y la mezcla se calienta en atmósfera de
nitrógeno a una temperatura entre la temperatura ambiente y
la temperatura de reflujo del disolvente elegido dando el
compuesto de fórmula (XIII). En el caso de tolueno, por
ejemplo, se prefiere una temperatura de 90°C . Los compuestos
25 de fórmula (XIV) se pueden preparar por desprotección de un
compuesto de fórmula (XV). Las condiciones adecuadas para la

69 ~~11~~

desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P³ es
5 tetrahidropiran-2-ilo, el grupo protector se puede retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (XV) en un disolvente adecuado como etanol, con un ácido como ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por reacción de un éster de fórmula (XVI) con una
10 amina de fórmula

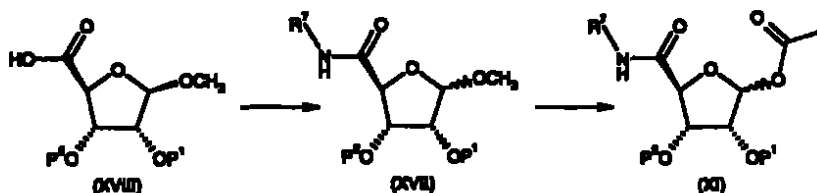


a una temperatura elevada, preferiblemente de 100 a 150°C. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (XVI) y la amina de fórmula (X) se calientan juntos a 130°C. Los
15 compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar por una secuencia de alcoholisis e hidrólisis llevadas a cabo en un nitrilo de fórmula (VI). En un procedimiento típico, se trata una solución del nitrilo de fórmula (VI) en un alcohol R²OH como disolvente con el alcóxido sódico de fórmula R²ONa y se
20 calienta a reflujo. La mezcla resultante se enfría, se evapora, se disuelve en un disolvente adecuado como una mezcla de tetrahidrofurano y agua (preferiblemente 3:1 en volumen) y se trata con un ácido como ácido acético. La mezcla resultante se calienta a una temperatura elevada,
25 preferiblemente a reflujo, dando el compuesto de fórmula (XVI).

Los compuestos de fórmula (XI) como los usados en los Esquemas 1 y 2, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3, en el que P¹ y P² son como se han definido antes.

Esquema 3

5



10 Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVII) con una mezcla de ácido acético, anhídrido acético y un ácido fuerte como ácido clorhídrico o sulfúrico con enfriamiento (de forma típica a -10°C). Se puede preparar un compuesto de fórmula
15 (XVII) a partir de un ácido de fórmula (XVIII) mediante activación del ácido como, por ejemplo, un cloruro de ácido y el tratamiento de este intermedio activado con una amina de fórmula



20 En un procedimiento típico, se disuelve un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente inerte adecuado (por ejemplo, diclorometano) y se trata con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida. Después de eliminar el exceso de disolvente y reaccionante por
25 evaporación a presión reducida, se disuelve el residuo en diclorometano anhidro y se trata con una amina de fórmula

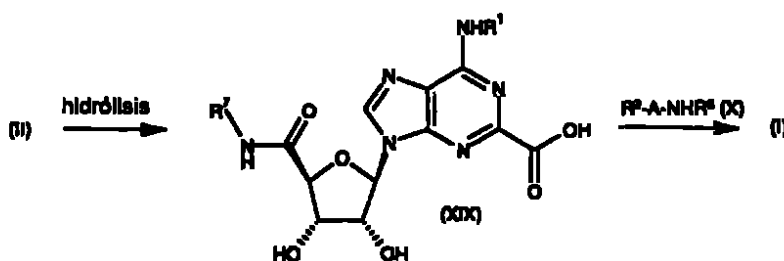
(XIX). Con respecto a las condiciones empleadas en las últimas etapas, puede ser apropiado cambiar los grupos protectores P^1 y P^2 en compuestos de fórmula (XVII). Grupos protectores adecuados alternativos son bien conocidos para los técnicos en la materia [por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un caso típico, se puede tratar una solución del compuesto de fórmula (XVII) en el que P^1 y P^2 tomados conjuntamente son dimetilmetileno en un disolvente adecuado como metanol con un ácido como para-toluenosulfonato de piridinio dando un compuesto de fórmula (XVII) en el que P^1 y P^2 están ambos reemplazados por H, que se puede volver a proteger de nuevo con otro grupo funcional. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XVII) en el que P^1 y P^2 están ambos reemplazados por H se puede disolver en un disolvente adecuado como diclorometano y la solución resultante puede tratarse con un aceptor de ácidos como piridina y cloruro de benzoílo dando un compuesto de fórmula (XVII) en el que P^1 y P^2 son ambos benzoílo. Los compuestos de fórmula (XVIII) son conocidos en la técnica, por ejemplo, en *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5168 en el que P^1 y P^2 tomados conjuntamente son dimetilmetileno.

Las aminas de fórmulas R^1NH_2 (XIX), R^1NH^2 (XII) y $R^2-A-NHR^5$ (X) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por técnicas convencionales bien conocidas por los técnicos en

la materia.

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma alternativa por condensación de un ácido de fórmula (XIX) con una amina de fórmula (X) como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



La condensación se lleva a cabo de forma típica en condiciones convencionales de acoplamiento de péptidos. Por ejemplo, se puede tratar en primer lugar una solución del ácido (XIX) en un disolvente adecuado como diclorometano con un agente de acoplamiento adecuado como carbonil diimidazol y seguidamente con un compuesto de fórmula (X). Se puede preparar un ácido de fórmula (XIX) por hidrólisis de un compuesto de fórmula (II). Con el fin de llevar a cabo la hidrólisis, se disuelve típicamente un compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado como etanol y se trata con una base adecuada como hidróxido sódico acuoso.

Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) mezclando conjuntamente las soluciones de un compuesto de fórmula (I)

y el ácido o base deseado, según sea lo apropiado. La sal puede precipitar en la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

Las propiedades antiinflamatorias de los compuestos de fórmula (I) se demuestran por su capacidad para inhibir la función de los neutrófilos, que indica actividad agonista del receptor A2a. Esto se evalúa determinando el perfil de compuesto en un ensayo en el que se midió la producción de superóxido por parte de neutrófilos activados por fMLP. Los neutrófilos se aislaron de sangre humana periférica usando sedimentación en dextrano, seguida por centrifugación a través de una solución Ficoll-Hypaque. Se separaron todos los eritrocitos contaminantes en el sedimento de granulocitos por lisis con agua destilada enfriada en hielo. La producción de superóxido por parte de los neutrófilos se indujo por fMLP en presencia de una concentración de cebado de citocalasina B. Se incluyó adenosina desaminasa en el ensayo para eliminar toda la adenosina producida por vía endógena que pudiera suprimir la producción de superóxido. Se controló mediante colorimetría el efecto del compuesto sobre la respuesta inducida por fMLP a partir de la reducción de citocromo C en el tampón de ensayo. La potencia de los compuestos se valoró por la concentración que produce una inhibición del 50% (IC₅₀), si se compara con la respuesta del control a fMLP.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos, aunque por lo general se administrarán mezclados con

74 / 80

un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y a la práctica farmacéutica convencional.

5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata,
10 retardada, sostenida, pulsátil o controlada.

Tales comprimidos pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina, disgregantes como almidón (y preferiblemente, almidón de
15 maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos y ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden
20 incluir agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa,
25 almidón, una celulosa, azúcar de la leche o un polietilenglicol de alto peso molecular. Para suspensiones

acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes de emulsión y/o de suspensión y con diluyentes como agua, etanol, 5 propilenglicol o glicerol y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar además por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o 10 se pueden administrar por técnicas de infusión. Se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Si fuera necesario, las soluciones acuosas se tamponarán de forma 15 adecuada (preferiblemente pH de 3 a 9). La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Para administración oral y parenteral a pacientes 20 humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos de fórmula (I) variará normalmente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal del sujeto a tratar, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg (en dosis únicas o divididas).

Así, los comprimidos o cápsulas del compuesto de fórmula 25 (I) pueden contener de 5 a 500 mg de compuesto activo para la administración única o de dos o más a la vez, según sea

lo más adecuado. El médico encargado determinará en cualquier caso la dosificación real que será la más adecuada para un paciente particular y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son
5 ejemplos del caso medio. Por supuesto, pueden existir casos en los que sean más adecuados intervalos de dosificación mayores o menores y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar
10 además por vía intranasal o por inhalación y se suministrarán convenientemente en forma de una presentación de inhalador de polvo seco o de un pulverizador de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por
15 ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A™) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA™), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad
20 de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para liberar una dosis medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente,
25 que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Se pueden formular cápsulas o

cartuchos (realizados, por ejemplo, en gelatina) que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, para usar en un inhalador o en un insuflador.

5 Las formulaciones de aerosol o de polvo seco se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "aplicación" contenga de 20 a 4000 μg de un compuesto de fórmula (I) que se administra al paciente. La dosis diaria total con un aerosol variará en el intervalo de 20 μg a 20 mg, que se
10 pueden administrar en una única dosis, o más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar por vía tópica en forma de una loción,
15 solución, crema, pomada, gel, suspensión, polvo para aplicación externa, pulverizador o apósito que incorpore el fármaco (por ejemplo, un apósito de tul, un apósito de gasa impregnada en parafina blanca blanda o polietilenglicol, o un apósito de hidrogel, hidrocoloide, alginato o pelicular).
20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también transdérmicamente, por ejemplo, usando un parche cutáneo.

Para la aplicación tópica sobre la piel, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular en forma de pomada adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto, por
25 ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina

blanca, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, estos se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendidos o disueltos, por ejemplo, en una mezcla de uno
5 o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Estos se pueden formular también como un hidrogel con
10 derivados de la celulosa o de poliacrilato u otros modificadores de la viscosidad.

Se apreciará que todas las referencias citadas en la presente memoria al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

15 Así, la invención proporciona:-

- (i) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;
- (ii) un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente
20 aceptables;
- (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 25 (iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para

usar como medicamento;

- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un agonista del receptor A2a;
- (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un agente antiinflamatorio;
- (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria;
- (viii) el uso como en (vii), en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;
- (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis

múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas;

(vii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

(xiii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ix) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

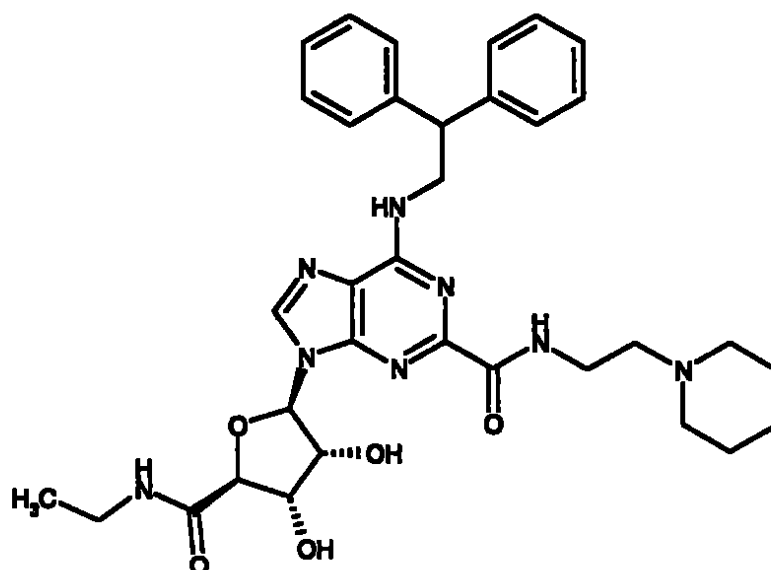
- (x) un procedimiento como en (ix), en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;
- (xi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar el choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (xii) un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI), (XIII), (XIV), (XV) o (XVI).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I):-

Los espectros de magnética nuclear (RMN) de protón (^1H) fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón de campo bajo el del tetrametilsilano usando las abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuatriplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas (m/z) se registraron en el modo de ionización por termonebulización. Se usaron las siguientes abreviaturas para los disolventes comunes: CDCl_3 , deuterocloroformo; DMSO, dimetilsulfóxido; THF, tetrahidrofurano. Cuando se ha usado la cromatografía en capa fina (TLC) se refiere a TLC sobre gel de sílice usando placas de gel de sílice 60 F₂₅₄, R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC.

EJEMPLO 1

6 - [(2,2-Difeniletíl)amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N - [2 - (1-piperidinil)etil] - 9H-purina-2-carboxamida



10

Se trató con carbonato potásico (100 mg, 0,72 mmol) una solución de benzoato de (2R,3R,4R,5S)-4-(benzoiloxi)-2-[6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-([2-(1-piperidinil)etil]amino)carbonil]-9H-purin-9-il]-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 7) (104 mg, 0,12 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (90:10 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (44 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,76 (1H, s), 8,67 (1H, m ancho), 7,63 (1H, m ancho), 7,38-7,19 (10H, m), 6,92 (1H, m),

6,07 (1H, m ancho), 5,10 (2H, m), 4,55 (1H, m), 4,36 (4H, m), 3,52 (2H, m), 3,40 (2H, m), 2,60 (2H, m ancho), 2,40 (4H, m ancho), 1,37 (6H, m), 1,23 (3H, t).

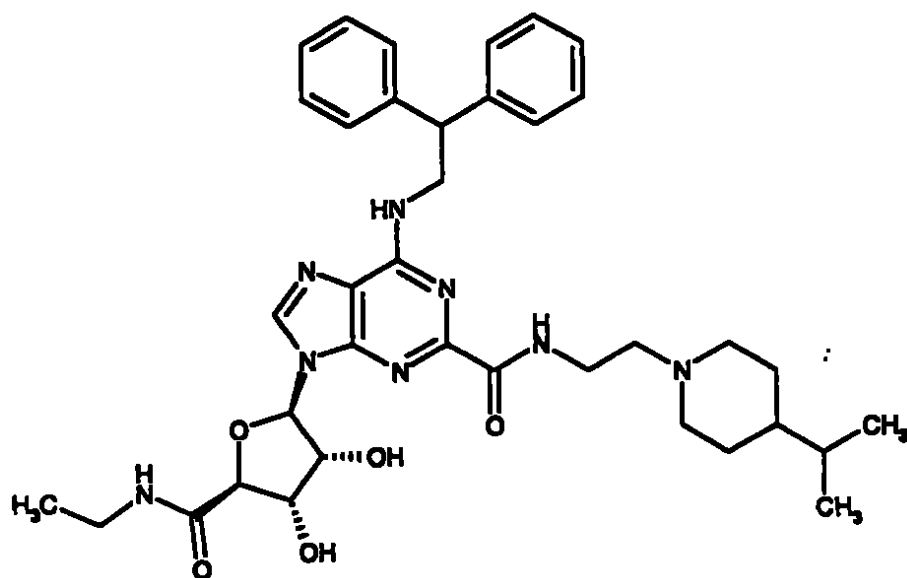
LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 643, [MNa⁺] 665.

5 EJEMPLO 2

6-[(2,2-Difeniletíl) amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

10

15



Se calentaron a 120°C durante 3 horas en atmósfera de
 20 nitrógeno 6-[(2,2-difeniletíl) amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-
 [(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9H-
 purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 11) (100 mg, 0,18
 mmol) y 2-(4-isopropil-1-piperidinil)etilamina (Preparación
 17) (300 mg, 1,76 mmol). Se dejó enfriar la mezcla de
 25 reacción hasta temperatura ambiente y se purificó por
 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (90:10:1 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (76 mg, 62%).

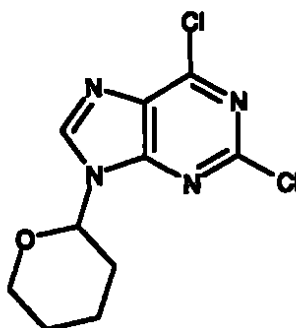
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ : 8,80 (1H, s ancho), 8,60 (1H, s ancho), 7,55 (2H, m ancho), 7,35-7,20 (10H, m), 6,95 (1H, m ancho), 5,95 (1H, m ancho), 5,10 (2H, m), 4,50 (1H, m ancho), 4,40-4,20 (5H, m), 3,60-3,30 (5H, m), 2,85 (1H, m ancho), 2,60 (2H, m ancho), 1,95 (1H, m ancho), 1,60-1,50 (3H, m ancho), 1,30-0,90 (6H, m), 0,80 6H, d).

10 LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 686.

Las siguientes preparaciones describen la preparación de ciertos intermedios usados en los ejemplos anteriores.

PREPARACIÓN 1

15 2,6-Dicloro-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina



20

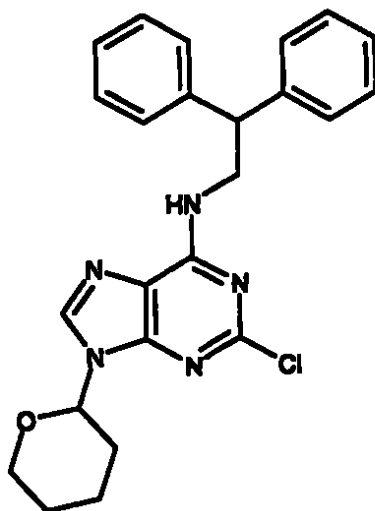
Se disolvieron 2,6-dicloro-9H-purina (20 g, 0,11 mol) y ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (0,2 g) en acetato de etilo (300 ml), la mezcla se calentó hasta 50°C y se
25 añadió lentamente durante 30 minutos una solución de 2,3-dihidropirano (12,6 ml, 0,14 mol) en acetato de etilo (50

ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el pH de la solución se ajustó a 7 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó disolvente a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con pentano, proporcionando el compuesto del epígrafe ligeramente impuro como un sólido blanco (30,9 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (1H, s), 5,75 (1H, dd), 4,25-4,15 (1H, m), 3,85-3,70 (1H, m), 2,20-1,60 (6H, m).

PREPARACIÓN 2

2-Cloro-N-(2,2-difeniletil)-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purin-6-amina



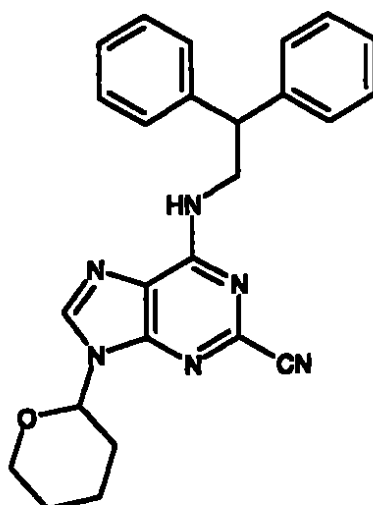
Se trató una solución de 2,6-dicloro-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina (Preparación 1) (30,9 g, 0,11 mol) en

álcohol isopropílico (600 ml) con N-etil-N-isopropil-2-propanamina (47,5 ml, 0,27 mol) y 2,2-difeniletilamina (24,8 g, 0,13 mol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con acetato de etilo. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de gradiente de acetato de etilo : hexano (40:60, en volumen), cambiando de forma gradual hasta acetato de etilo : hexano (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma (49,7 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,95-7,75 (1H, s ancho), 7,35-7,15 (10H, m), 5,80-5,70 (1H, s ancho), 5,65 (1H, d), 4,35 (1H, m), 4,30-4,18 (1H, s ancho), 4,10 (1H, d), 3,70 (1H, t), 2,05-1,95 (2H, m), 1,95-1,80 (1H, m), 1,80-1,55 (3H, m).

PREPARACIÓN 3

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carbonitrilo



5

10 Se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 horas una solución de 2-cloro-N-(2,2-difeniletil)-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purin-6-amina (Preparación 2) (1,0 g, 2,31 mmol), cianuro de cinc (0,162 g, 1,38 mmol), trietilamina (0,28 g, 2,77 mmol) y

15 tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,133 g, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución 2M de hidróxido sódico (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

20 evaporó a presión reducida. La mezcla resultante 1:1 de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carbonitrilo y 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 8) se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de

25 gradiente de acetato de etilo : hexano (40:60, en volumen), cambiando de forma gradual hasta acetato de etilo : hexano

(60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,4 g).

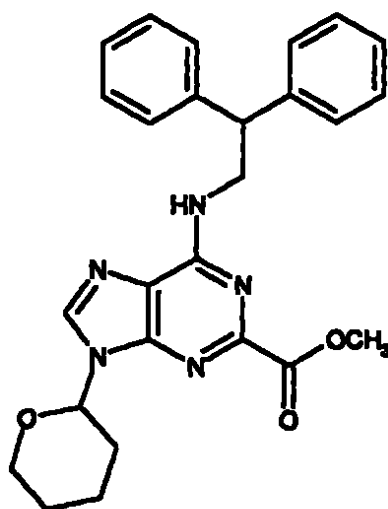
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (1H, s), 7,40-7,20 (10H, m), 6,00-5,75 (1H, s ancho), 5,70 (1H, d), 4,40-4,20 (3H, m), 4,20-4,10 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 2,20-1,90 (3H, m), 1,90-1,60 (3H, m).

PREPARACIÓN 4

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carboxilato de metilo

10

15



20

25

Se trató con metóxido sódico (0,14 g, 2,59 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 3) (1,00 g, 2,36 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. El análisis por TLC (Cromatografía en Capa Fina) mostró que todavía había presente parte del material de partida y por tanto se añadió más metóxido sódico (64 mg, 1,18 mmol) y la

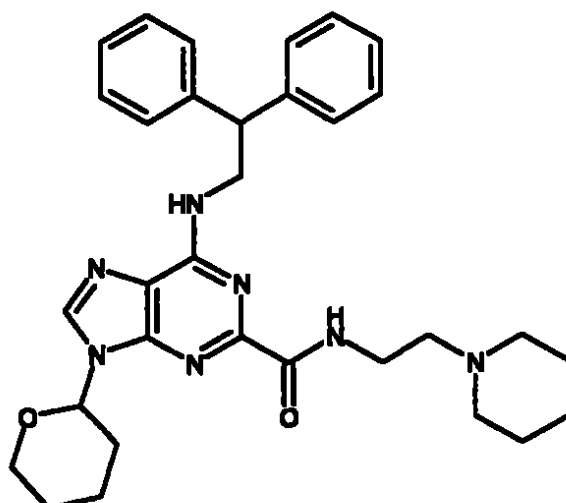
mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) al residuo y se
5 ajustó el pH a 4 mediante la adición de ácido acético (1 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que todavía había presente parte del material de partida y por tanto se añadió más ácido acético (0,5 ml) y el calentamiento a reflujo continuó durante 18 horas. La
10 mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se
15 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol (98,5 : 1,5, en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe (521 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (1H, s ancho), 7,37-7,18 (10H, m), 5,84 (2H, m), 4,40 (3H, m), 4,14 (1H, d), 4,00
20 (3H, s), 3,78 (1H, t), 2,17-1,60 (6H, m).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 458, $[\text{MNa}^+]$ 480.

PREPARACIÓN 5

6-[(2,2-Difeniletíl)aminol-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carboxamida



Se calentaron conjuntamente a 130°C durante 2 horas 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-tetrahydro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 4) (100 mg, 0,22 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (0,31 ml, 2,19 mmol). La amina en exceso se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma amarilla (104 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,43 (1H, m ancho), 8,00 (1H, s ancho), 7,17-7,36 (10H, m), 5,94 (1H, d), 5,80 (1H, m ancho), 4,37 (3H, m), 4,33 (1H, d), 3,78 (1H, t), 3,57 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,40 (4H, m ancho), 1,65-2,17 (6H, m), 1,26-1,33 (6H, m ancho).

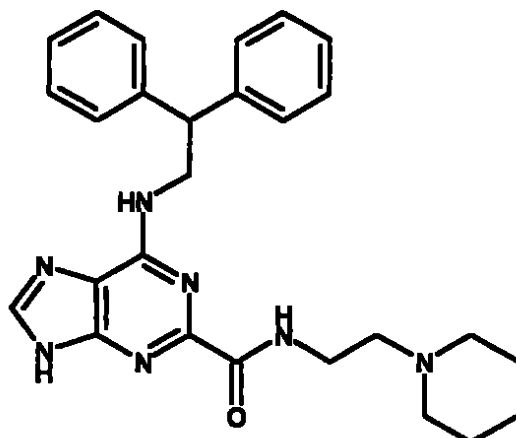
LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 554.

PREPARACIÓN 6

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-

purina-2-carboxamida

5



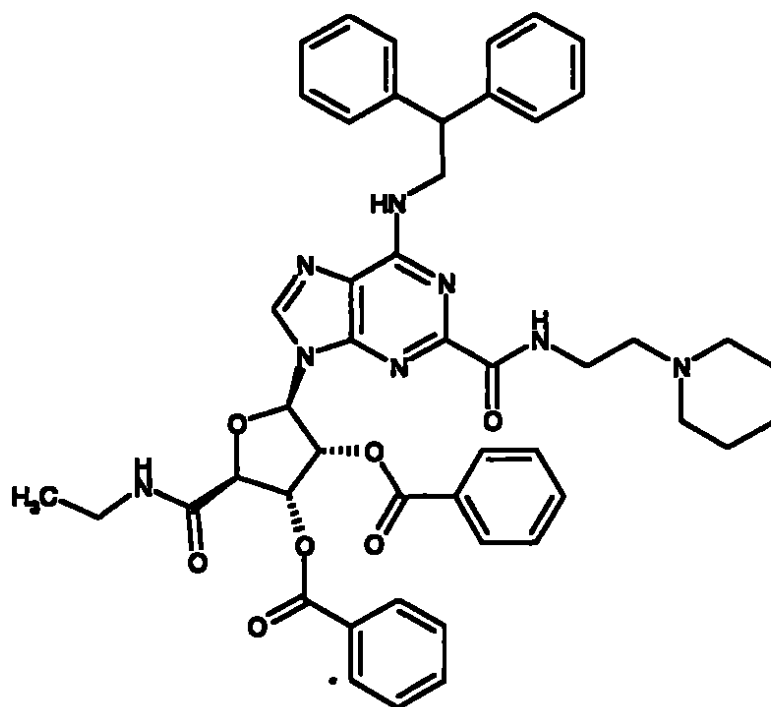
10 Se trató con ácido clorhídrico (2M, 0,9 ml) una solución
de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-
tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carboxamida (Preparación
5) (420 mg, 0,76 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se
calentó a reflujo durante 30 minutos, tiempo después del cual
15 se formó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió hasta
temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión
reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y
amoníaco acuoso al 10% en peso por volumen. La fase orgánica
se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró
20 y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto
del epígrafe como un sólido blanco (319 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,57 (1H, m ancho), 8,30 (1H,
s), 7,40-7,20 (10H, m), 5,93 (1H, s ancho), 4,39 (3H, m),
3,62 (2H, m), 2,56 (2H, t), 2,40 (4H, m ancho), 1,47-1,24
25 (6H, m ancho).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 470, $[\text{MNa}^+]$ 492.

PREPARACIÓN 7

Benzoato de (2R,3R,4R,5S)-4-(benzoiloxi)-2-[6-[(2,2-
difeniletil)amino]-2-([2-(1-piperidinil)-
etil]amino}carbonil)-9H-purin-9-il]-5-
5 [(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo



Se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,21 ml,
 0,85 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-[2-
 20 (1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida (Preparación 6)
 (100 mg, 0,21 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (2 ml). La mezcla
 se calentó a reflujo durante 90 minutos. La solución se dejó
 enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó
 a presión reducida. El residuo se trató con una solución de
 25 benzoato de (2S,3R,4R,5R)- y (2S,3R,4R,5S)-5-(acetiloxi)-4-
 (benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

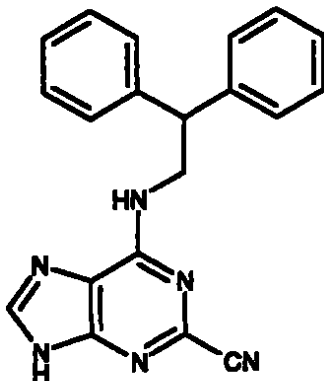
(Preparación 15 (111 mg, 0,25 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,05 ml, 0,30 mmol). La solución resultante se calentó entonces a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El análisis por TLC
5 mostró que todavía quedaba algo de material de partida y por tanto se añadió más trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,05 ml, 0,30 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. De nuevo el análisis por TLC mostró que todavía quedaba algo de material de partida y por tanto se
10 añadió más trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,025 ml, 0,15 mmol) y se continuó calentando durante otra hora más. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se
15 separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (90:10 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma (109 mg).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,35 (1H, m ancho), 8,06 (3H, d), 7,93 (2H, d), 7,69-7,18 (15H, m), 6,44 (1H, d), 6,23 (2H, m ancho), 5,91 (1H, m ancho), 4,92 (1H, d), 4,37 (3H, m), 3,53 (4H, m), 2,60 (2H, m ancho), 2,44 (4H, m ancho), 1,40 (6H, m), 1,13 (3H, t).

25 LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 851.

PREPARACIÓN 8

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo



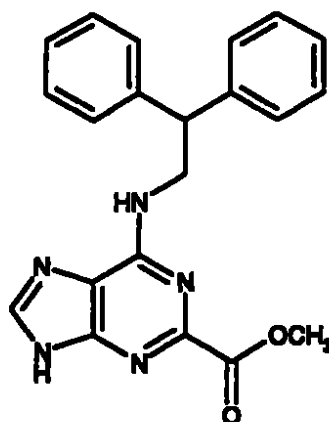
5
10 Se trató con ácido clorhídrico acuoso 2M (50 ml) una
solución de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(tetrahidro-2H-
piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 3) (17 g,
40,1 mmol) en etanol (850 ml) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se
15 eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol
y el disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida. El
residuo se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó con
éter dietílico y pentano y se secó proporcionando el
compuesto del epígrafe como un sólido (13,6 g).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,30 (1H, s), 8,20-8,05
(1H, s ancho), 7,40-7,10 (10H, m), 4,60-4,40 (1,4H, m), 4,20-
4,00 (1,6H, m).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 341.

PREPARACIÓN 9

25 6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo



5

Se calentó a reflujo durante 24 horas una solución de
 10 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo
 (Preparación 8) (5,0 g, 14,7 mmol) y metóxido sódico (4,0 g,
 74,1 mmol) en metanol (300 ml). Se añadió entonces más
 metóxido sódico (2,0 g, 37 mmol) y metanol (100 ml) y se
 continuó calentando durante otras 24 horas. La mezcla de
 15 reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión
 reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (375
 ml), se añadió ácido clorhídrico 2M (125 ml) y la mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El
 tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y se ajustó
 20 el pH de la suspensión a 7 con solución acuosa saturada de
 bicarbonato sódico. Se añadió entonces acetato de etilo (100
 ml) y el sólido blanco formado esencialmente por el producto
 deseado se filtró, se lavó con un poco de agua y luego con
 acetato de etilo y se secó. La purificación por cromatografía
 25 en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de
 gradiente de diclorometano : metanol (90:10, en volumen),

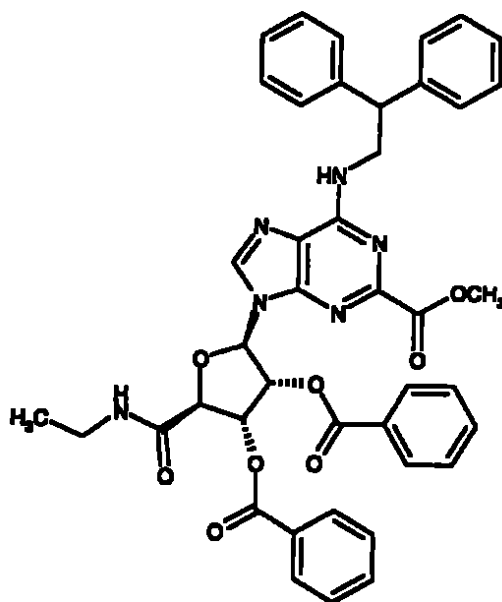
cambiando de forma gradual hasta diclorometano : metanol (75:25, en volumen) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,25 g). La evaporación del filtrado de acetato de etilo proporcionó 2,6 g del material de 5 partida.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,40 (1H, s ancho), 8,05 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,30-7,20 (10H, m), 4,80 (2H, m), 4,75 (1H, m), 3,80 (3H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 375.

10 PREPARACIÓN 10

9-[(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-[(etilamino)-carbonil]tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo



Se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,7 ml, 6,95 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (440 mg, 1,18

mmol) en 1,1,1-tricloroetano (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con una solución de benzoato de (2S,3R,4R)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 15) (620 mg, 1,4 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,26 ml, 1,42 mmol). La solución resultante se calentó entonces a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (5:1 en volumen) y luego con diclorometano:acetato de etilo (1:1 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma (540 mg).

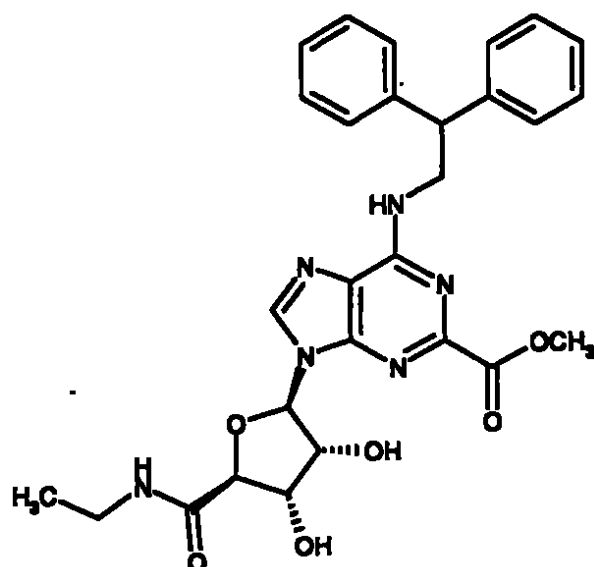
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (3H, m), 7,80 (2H, d), 7,60 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,35-7,20 (16H, m), 6,40 (1H, m), 6,20 (2H, m), 5,90 (1H, m), 4,90 (1H, d), 4,40 (3H, m), 4,00 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,35 (1H, m), 1,15 (3H, t).

LRMS (termonebulización): m/z [MNa^+] 777.

PREPARACIÓN 11

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)-

carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9H-purina-2-carboxilato de metilo



Se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas una solución de 9-[(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-
15 [(etilamino)carbonil]-tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 10) (3,4 g, 4,5 mmol) y carbonato sódico (50 mg) en metanol seco (60 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en una mezcla de
20 diclorometano:metanol (95:5 en volumen, 60 ml). Las sales inorgánicas se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trituroó con éter, se eliminó por filtración y se secó proporcionando el compuesto deseado como un sólido blanco (2,4 g).

25 RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8,60 (1H, m), 8,15 (2H, s ancho), 7,40-7,15 (10H, m), 6,00 (1H, m ancho), 5,60 (1H, s

100 ~~101~~

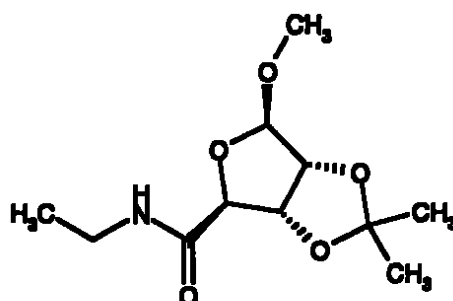
ancho), 5,50 (1H, s ancho), 4,60-4,40 (3H, m), 4,30 (1H, s), 4,10-4,05 (2H, m), 4,00-3,80 (3H, m), 3,20 (2H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 547.

5 PREPARACIÓN 12

(3aR, 4S, 6R, 6aR) - N - Etil - 6 - metoxi - 2, 2 - dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida

10



Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (14,0 ml, 160 mmol) a una solución agitada de ácido (3aR,4S,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5168) (23,30 g, 107 mmol) en diclorometano anhidro (120 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que cesó el desprendimiento de gas. El análisis por TLC mostró que quedaba parte del material de partida y por tanto se añadió más N,N-dimetilformamida (2 gotas) y se continuó agitando durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano anhidro (dos veces). El residuo se disolvió entonces en diclorometano

anhidro (200 ml) y la solución se trató gota a gota con etilamina (2M en tetrahydrofurano, 140 ml, 280 mmol). Esta solución se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió éter dietílico (250 ml) y la mezcla se agitó durante 5 15 minutos. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de diclorometano:acetato de etilo (100:0 en volumen) cambiando gradualmente hasta 10 diclorometano:acetato de etilo (44:66 en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (24,70 g).

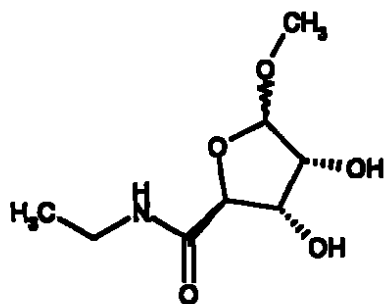
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,53 (1H, m ancho), 5,12 (1H, dd), 5,07 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 3,46 (3H, s), 15 3,32 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,15 (3H, t).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 246.

PREPARACIÓN 13

(2S,3S,4R,5R) - y (2S,3S,4R,5S) -N-Etil-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahydro-2-furanocarboxamida

20



25

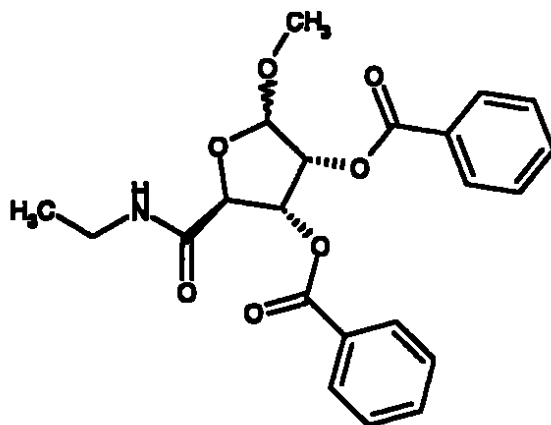
Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución de

(3aR, 4S, 6R, 6aR) - N - etil - 6 - metoxi - 2, 2 - dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (Preparación 12) (24,60 g, 100 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,50 g, 10 mmol) en metanol (500 ml). El análisis de RMN mostró que todavía quedaba algo de material de partida. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y se calentó a reflujo durante 8 horas. El análisis por RMN mostró que todavía quedaba algo de material de partida y por tanto el disolvente se eliminó a presión reducida una vez más. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se eliminó entonces a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con diclorometano proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite (20,50 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,58 (1H, m ancho), 4,99 (0,25H, d), 4,94 (0,75H, d), 4,46 (0,25H, d), 4,37 (1,5H, m), 4,24 (0,25H, dd), 4,05 (1H, m), 3,52 (0,75H, s), 3,47 (2,25H, s), 3,30 (2H, m), 1,16 (3H, m).

PREPARACIÓN 14

Benzoato de (2S,3R,4R,5S) - y (2R,3R,4R,5S) -4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-metoxitetrahidro-3-furanilo



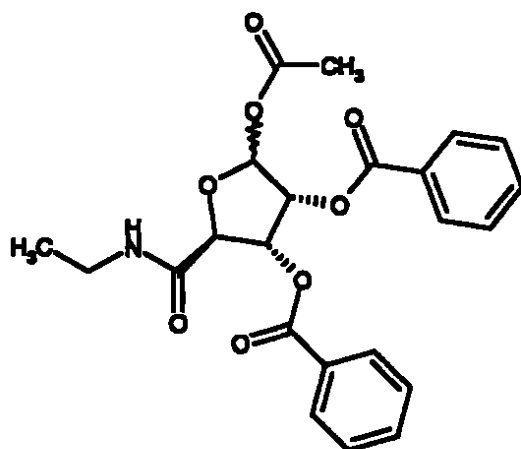
Se añadió lentamente una solución de cloruro de benzoílo
 10 (30,0 ml, 259 mmol) en diclorometano (100 ml) a una solución
 de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)- y (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-etil-3,4-dihidroxi-5-
 metoxitetrahidro-2-furanocarboxamida (Preparación 13) (20,50
 g, 100 mmol) y piridina (33,0 ml, 409 mmol) en diclorometano
 (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura
 15 ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión
 reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico y
 ácido clorhídrico (1*M*, 300 ml). Las capas se separaron y la
 capa acuosa se volvió a extraer con éter dietílico. Las
 capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con
 20 agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio
 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El
 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel
 de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de
 diclorometano:éter dietílico (95:5 en volumen) cambiando
 25 gradualmente hasta diclorometano:éter dietílico (80:20 en
 volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un

aceite y como una mezcla de los anómeros α y β (37,0 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16 (0,5H, d), 7,95 (1,5H, d), 7,88 (1,5H, d), 7,81 (0,5H, d), 7,66-7,25 (6H, m), 6,65 (1H, m ancho), 5,88 (1H, m), 5,60 (0,75H, dd), 5,46 (0,25H, d), 5,23 (0,75H, d), 5,17 (0,25H, t), 4,80 (1H, m), 3,59 (2,25H, s), 3,49 (0,75H, s), 3,39 (2H, m), 1,23 (3H, t).

PREPARACIÓN 15

Benzoato de (2S,3R,4R,5R)- y (2S,3R,4R,5S)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo



Se enfrió hasta -10°C y se trató gota a gota con ácido clorhídrico (12N, 7,0 ml, 132 mmol) una solución de benzoato de (2S,3R,4R,5S)- y (2R,3R,4R,5S)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-metoxitetrahidro-3-furanilo (Preparación 14) (37,0 g, 89,6 mmol) en una mezcla de ácido acético (330 ml, 5,77 mol) y anhídrido acético (67 ml, 709 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, tiempo durante el que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla hasta 0°C , se diluyó con agua (1000 ml)

10
20

105

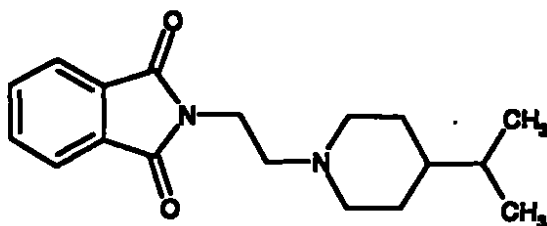
-55-

y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se
5 filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de éter dietílico:pentano (66:44 en volumen) cambiando gradualmente hasta éter dietílico:pentano (100:0 en volumen). El residuo
10 se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de diclorometano:éter dietílico (95:5 en volumen) cambiando gradualmente hasta diclorometano:éter dietílico (90:10 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una
15 mezcla de los anómeros α y β (15,40 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (0,8H, d), 7,97 (1,2 H, d), 7,92 (1,2H, d), 7,79 (0,8H, d), 7,65-7,24 (6H, m), 6,73 (0,4H, d), 6,62 (0,4H, m ancho), 6,46 (0,6H, m ancho), 6,42 (0,6H, d), 6,07 (0,4H, dd), 5,95 (0,6H, t), 5,72 (0,6H, d),
20 5,44 (0,4H, t), 4,94 (0,4H, d), 4,86 (0,6H, d), 3,36 (2H, m), 2,17 (1,8H, s), 2,10 (1,2H, s), 1,20 (3H, m).

PREPARACIÓN 16

2-[2-(4-Isopropil-1-piperidinil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



5

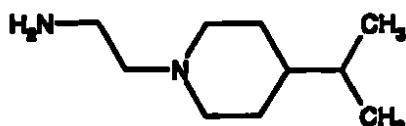
Se trató con carbonato potásico (5,9 g, 45,4 mmol) una solución de 4-isopropilpiperidina (3,3 g, 20,2 mmol) y 2-bromoetilftalimida (5,4 g, 21,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se calentó a reflujo durante 2,5 horas y luego se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó evaporando a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradiente de diclorometano : éter dietílico (50:50, en volumen) cambiando hasta éter dietílico puro y proporcionando el compuesto del epígrafe (3,3 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (2H, m), 7,70 (2H, m), 3,80 (2H, t), 3,00 (2H, m), 2,60 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,20 (2H, qd), 0,95 (1H, m), 0,80 (6H, d).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 301.

PREPARACIÓN 17

2-(4-Isopropil-1-piperidinil)etilamina



5

Se calentó a reflujo durante tres horas una solución de 2-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Preparación 16) (3,2 g, 10,6 mmol) en una solución al 33% de metilamina en etanol (60 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió más etanol (60 ml) y se eliminó de nuevo el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano (100 ml) y el sólido se separó por filtración y se lavó con más diclorometano (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano : metanol : solución acuosa concentrada de amoníaco (90:10:1, en volumen), proporcionando un aceite incoloro. La destilación con un condensador de bolas (150-160°C, 30 mmHg) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,0 g).

20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,90 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,40 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,30-1,20 (4H, m), 1,00 (1H, m), 0,85 (6H, d).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 171.

25

Se apreciará que lo que se reivindica es lo siguiente:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;
- (ii) un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;
- (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento;
- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un agonista del receptor A2a;
- (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un agente antiinflamatorio;
- (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria;
- (viii) el uso como en (vii), en el que la enfermedad se

- selecciona del grupo formado por el síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;
- 5 (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina,
- 10 hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad
- 15 inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas;
- 20 (vii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal,
- 25 solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

(viii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,

incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ix) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,

incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;

(x) un procedimiento como en (ix), en el que la enfermedad

se selecciona del grupo formado por el síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;

(xi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,

incluyendo un ser humano, para tratar el choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria

del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*,
gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el
tracto gastrointestinal inducida por fármacos
antiinflamatorios no esteroideos o un trastorno
5 psicótico, o para la cicatrización de heridas, que
incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz
de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato
o composición farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(xii) un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI),
10 (XIII), (XIV), (XV) o (XVI).

PATRICIA K. COCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

112 ~~111~~

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a **5 FEB 2001**

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

[Handwritten signature]

113 8/1

TRADUCCION OFICIAL No. 049/01 de un documento escrito en Inglés, el cual para su Identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 8 de febrero de 2001 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Traspaso del invento "Derivados de la Purina" a PFIZER LIMITED. Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y legalizaciones subsiguientes.

PCS10387AAJR
CO-1

TRASPASO

Por contraprestación vallosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**, sociedad constituida conforme a las leyes de **Inglaterra**, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e Interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil Mejora en **DERIVADOS DE LA PURINA**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED** de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Simon John Mantell
Sandwich, Kent, Inglaterra 15 de diciembre de 2000 - Simon John MANTELL

(Fdo.) Sandra Marina Monaghan
Sandwich, Kent, Inglaterra 15 de diciembre de 2000 - Sandra Marina MONAGHAN

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE JUSTITIA

114 ~~121~~

(Fdo.) Peter Thomas Stephenson
Sandwich, Kent, Inglaterra 15 de diciembre de 2000 - Peter Thomas STEPHENSON

[Sello] Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 19 días del mes de diciembre de 2000

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada
con el sello notarial)


MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. **D651572**

Fecha **20 de diciembre de 2000**

Este documento lleva la firma/sello de **K. Greenwood**

actuando en calidad de **Notario Público**

Firmado por: **J. Hoque**

(Fdo.) **J. Hoque**

Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad
para Asuntos Exteriores y de la Commonwealth

EN ESPAÑOL: Autenticación del Consulado General de Colombia en Londres,
bajo el No. 02311-12 de fecha 21 de diciembre de 2000. Legalización de la

115 ~~2~~

firma del Cónsul General por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia,
bajo el No. 311081 de fecha 8 de febrero de 2001.

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual
se deja copia en este archivo para su confrontación.

María Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PURINE DERIVATIVES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Sandwich, Kent, England. 15 December 2000 - Simon John MANTELL

Sandwich, Kent, England. 15 December 2000 - Sandra Marina MONAGHAN

Sandwich, Kent, England. 15 December 2000 - Peter Thomas STEPHENSON

Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

311081
[Signature]
CIudadania aparece en el
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -8 1:19

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



44



117

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

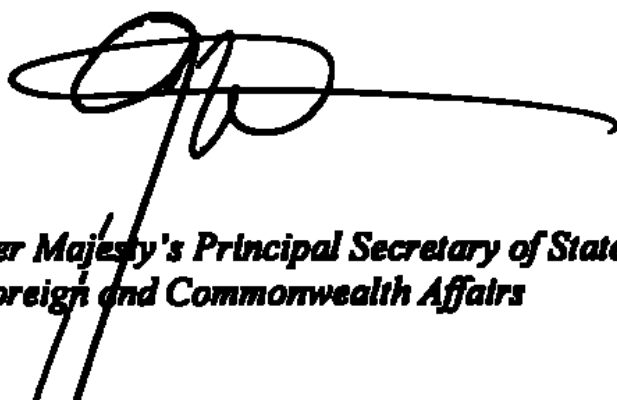
No. D651572

Date 20 December, 2000

**This document bears
the signature / seal of K Greenwood**

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by: J. Hoque



***For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs***

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
LONDRES



AUTENTICACION N° C.2344-12

EL CONSUL DE COLOMBIA DE FE DE
QUE HOQUE

EJERCIA EN LA FECHA LAS FUNCIONES
DE MINISTRO

Y QUE SU FIRMA Y SELLOS SON LOS EXTERIORES
QUE ACOSTUMBRA EN SUS ACTOS

OFICIALES 21 DEC 2000

LONDRES

PAGO IMPUESTO

DERECHOS: US\$ 225

DE TIMBRE


JAIRO BERRIO VILLARREAL
Consul General



DERIVADOS DE PURINA

La presente invención se refiere a ciertos derivados de purina. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de purina-2-ilcarboxamida, a su preparación y a composiciones, usos e intermedios usados en la preparación de los mismos. Estos derivados son agonistas funcionales y selectivos del receptor humano A2a de la adenosina y se pueden usar como agentes antiinflamatorios en el tratamiento, entre otros, de enfermedades del tracto respiratorio.

La adenosina es una molécula que se encuentra en todas partes y que tiene una función importante en el metabolismo intermediario de los mamíferos. Independientemente, la adenosina actúa sobre varios receptores de superficie produciendo una serie de respuestas. La clasificación de los receptores ha revelado la presencia de al menos cuatro subtipos: A1, A2a, A2b y A3. Se ha descrito que la estimulación de los receptores A2 de la adenosina sobre la superficie de neutrófilos humanos inhibe fuertemente una serie de funciones de los neutrófilos. Los neutrófilos activados pueden dañar el tejido pulmonar liberando especies de oxígeno reactivas, por ejemplo, radicales anión superóxido (O_2^-) y productos granulares, por ejemplo, elastasa neutrófila humana (HNE), entre otros mediadores inflamatorios. Además, los neutrófilos activados desempeñan la síntesis de novo y liberan productos derivados del ácido araquidónico como

leucotrieno B₄ (LTB₄). El LTB₄ es un potente quimioatrayente que agrupa más neutrófilos en el foco inflamatorio, mientras que la liberación de O₂⁻ y HNE afectan de modo adverso a la matriz extracelular pulmonar. El subtipo de receptor A2 que
5 interviene en muchas de estas respuestas (liberación de O₂⁻ y LTB₄/HNE y adhesión celular) se ha denominado A2a. El subtipo A2 (A2a o A2b) que interviene en el resto de efectos está aún por determinar.

Se considera que la actividad agonista selectiva en el
10 receptor A2a ofrece mayor beneficio terapéutico que el uso de agonistas de receptor de adenosina no selectivos debido a que la interacción con otros subtipos de receptor está asociada a efectos perjudiciales en el pulmón en estudios de tejidos humanos y de modelos animales. Por ejemplo,
15 broncoconstricciones asmáticas, aunque no las no asmáticas cuando se estimula de forma provocada con adenosina inhalada. Esta respuesta se debe, al menos en parte, a la activación del subtipo de receptor A1. La activación de los receptores A1 también promueve la quimiotaxis de los neutrófilos y la
20 adhesión a las células endoteliales, promoviendo así la lesión pulmonar. Además, a muchos pacientes con enfermedad respiratoria se les prescriben de forma simultánea agonistas β₂ y en estudios en animales se ha demostrado una interacción negativa entre los receptores de isoprenalina y adenosina,
25 acoplados negativamente a la adenilato ciclasa. La

desgranulación de las células cebadas humanas se promueve por la activación de los receptores A2b de la adenosina, así pues, también es ventajosa la selectividad sobre este receptor.

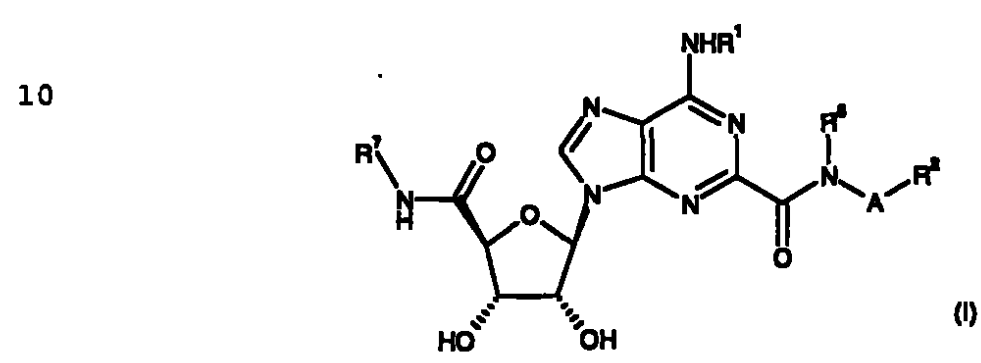
- 5 Los autores de la presente invención han descubierto ahora sorprendentemente que los presentes derivados de purina inhiben la función de los neutrófilos y son agonistas selectivos del receptor A2a de la adenosina.

Los presentes compuestos se pueden usar para tratar
10 cualquier enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a de la adenosina. Estos se pueden usar para tratar una enfermedad en la que esté implicado el daño a tejidos inducido por leucocitos (por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos). Estos son
15 útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio como el síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis
20 crónica y rinitis. Los presentes compuestos también se pueden usar en el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquemia, diabetes, artritis reumatoide,
25 esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema,

121 87

colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos
5 antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, fluorenilo, fenilo y naftilo, estando dicho fenilo y naftilo
20 opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo o ciano;

A es un enlace o alquileno C₁-C₆;

R² es (i) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo
25 o naftilo, estando dichos cicloalquilo C₃-C₇, fenilo y naftilo

122

-5-

opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, fenilo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆), alcanofilo C₂-C₃, halo, -OR³, ciano, -COOR³, cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³,
5 -NR³COR⁴ o -NR³SO₂R⁴, con la condición de que cuando A es un enlace, R² no es hidrógeno,
o (ii) cuando A es alquilenos C₂-C₆, -NR³R³, -OR³, -COOR³, -OCOR⁴, -SO₂R⁴, -CN, -SO₂NR³R³, -NR³SO₂R⁴, -NR³COR⁴ o -CONR³R³,
o (iii) un heterociclo mono o bicíclico de 4 a 11 miembros
10 unido por un C que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre en el anillo, estando opcionalmente sustituido en C con oxo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-
15 C₆), fluoro(alcanofilo C₂-C₃), halo, ciano, -OR⁵, R⁶, -COR⁵, -NR⁵R⁵, -COOR⁵, -S(O)_mR⁶, -SO₂NR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁶ o -NR⁵COR⁶ y opcionalmente sustituido en N con (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₂-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcanofilo C₂-C₃), R⁴, -COR⁵, -COOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁵R⁵ o
20 -CONR⁵R⁵,
o (iv) cuando A es alquilenos C₁-C₆, azetidínico, pirrolidínico, morfolínico, tetrahidroisoquinolínico, piperidínico o piperazínico unido por N, estando cada uno opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₆, fenilo,
25 (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆),

123 137

-6-

- fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆), alcanofilo C₂-C₃, halo, -OR³, ciano, -COOR³, cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³COR⁴ o -NR³SO₂R⁴, y estando dicho piperazinilo opcionalmente sustituido en N con alquilo C₁-C₆,
5 fenilo, (alcoxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₂-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), alcanofilo C₂-C₃, -COOR⁴, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁴, -SO₂NR³R³ o -CONR³R³;
cada R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, fenilo o piridinilo;
- 10 R⁴ es alquilo C₁-C₆ o fenilo;
R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo o het;
R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo o het;
m es 0, 1 ó 2;
- 15 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo, azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o het, estando dichos azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆;
- 20 R⁸ es H o alquilo C₁-C₆; y
"het", usado en las definiciones de R⁵, R⁶ y R⁷, significa pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo,
25 isoquinolinilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo,

124 ~~2~~

-7-

benzoxazolilo o quinoxalinilo, unido por C, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano o halo.

Preferiblemente, R¹ es ciclohexilo o alquilo C₁-C₆ 5 opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R¹ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido y, lo más preferible, R¹ es alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, los sustituyentes alquilo C₁-C₆, C₁-C₃ o C₁-C₂ se seleccionan de bencilo, fluorenilo, fenilo e 10 hidroxilo.

Preferiblemente, cuando R¹ está sustituido con fenilo, existen 1 ó 2 grupos fenilo.

Preferiblemente, R¹ se selecciona de 2,2-difeniletilo, ciclohexilo, 1-etilpropilo, 1-bencil-2-hidroxietilo, 9H- 15 fluoren-9-ilmetilo y 1-bencil-2-feniletilo.

Preferiblemente, R¹ es 2,2-difeniletilo.

Preferiblemente, A es alquileno C₁-C₆.

Preferiblemente, A es alquileno C₁-C₄.

Preferiblemente, A se selecciona de metileno, 1,2- 20 etileno, 1,3-propileno y 1,4-butileno.

Preferiblemente, A es 1,2-etileno.

Preferiblemente, R² se selecciona de fenilo, pirrolidinilo, piridinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, 25 imidazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo,

125 ~~15~~

-8-

tetrahidroisoquinolilo, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, piridinilamino y -NR³SO₂R⁴.

Preferiblemente, R² se selecciona de fenilo, 2-piridinilo, 1-piperazinilo, 4-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 5 4-morfolinilo, 3,4-tetrahidro-2(1H)-isoquinolinilo, (alquil C₁-C₃)amino, di(alquil C₁-C₃)amino y 1H-imidazol-4-ilo sustituido.

Preferiblemente, R² se selecciona de isopropilamino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, 1-metil-1H-imidazol-4-10 ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-(2-propil)piperidin-4-ilo) y 2-piridilamino.

Preferiblemente R² piperidinilo opcionalmente sustituido con alquil C₁-C₆ o metoxi.

Preferiblemente, R² es piperidinilo opcionalmente 15 sustituido en la posición 1 o en la posición 4 con alquilo C₁-C₆ o metoxi.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por N opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₆ o metoxi.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por N 20 opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₃ o metoxi.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por N opcionalmente sustituido en C con metilo, metoxi o propilo.

Preferiblemente, R² es piperidinilo unido por N 25 opcionalmente sustituido en la posición 4 con metilo, metoxi o propilo.

Preferiblemente, R^2 es piperidin-1-ilo, 4-(metil)piperidin-1-ilo, 4-(metoxi)piperidin-1-ilo o 4-(prop-2-il)piperidin-1-ilo.

Preferiblemente, R^3 es metilo.

5 Preferiblemente, R^4 es metilo o fenilo.

Preferiblemente, R^7 es alquilo C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^7 es alquilo C_1-C_4 .

Preferiblemente, R^7 es etilo o n-propilo.

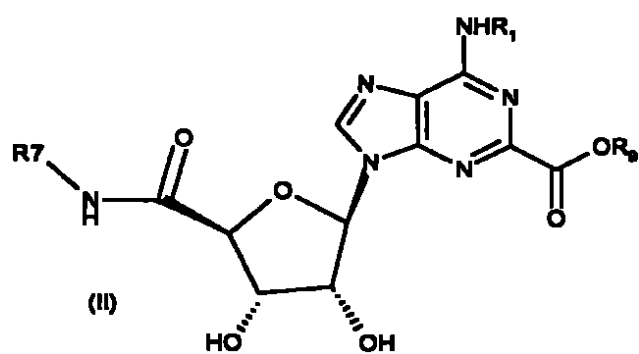
Preferiblemente, R^8 es H.

10 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (II), (III), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XIX), (XIXb), (XIXc) o (XIXd):

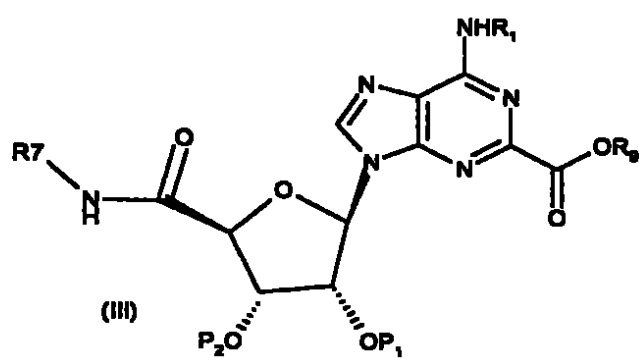
128 ~~127~~

-10-

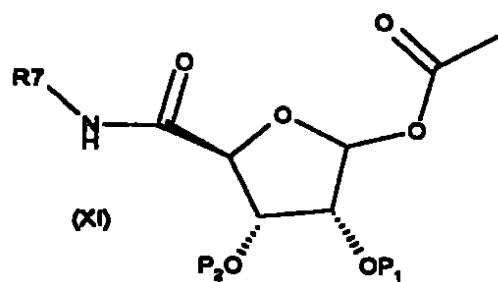
5



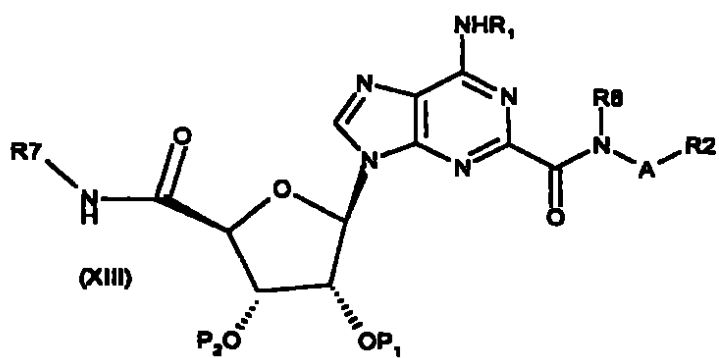
10



15



20

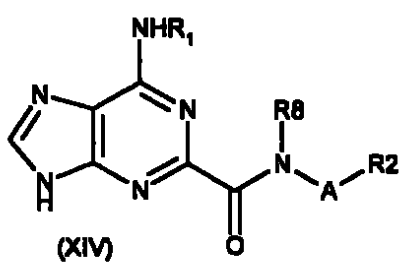


25

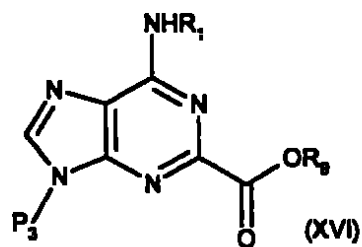
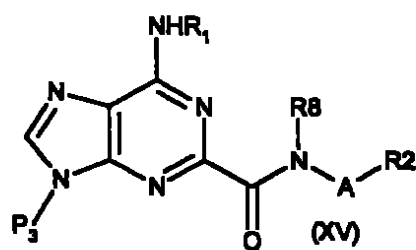
128 5

-11-

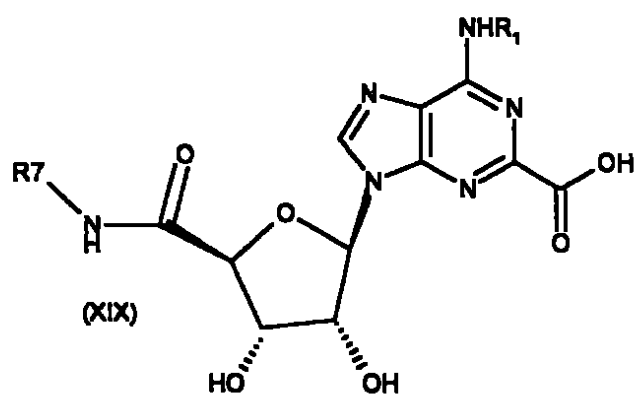
5



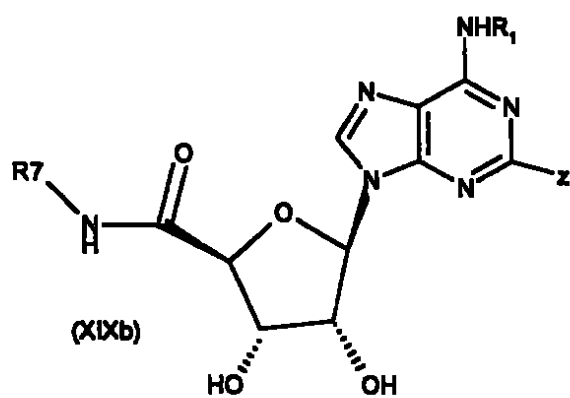
10



15

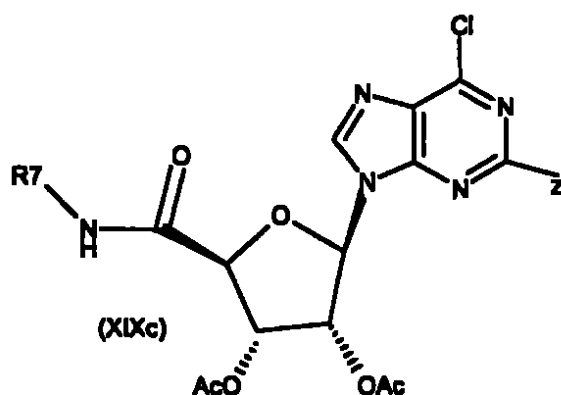


20

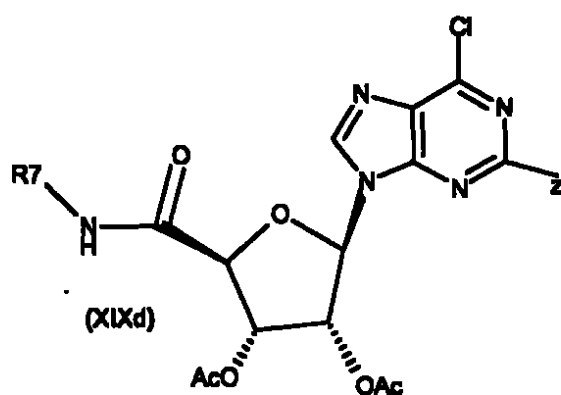


25

5



10



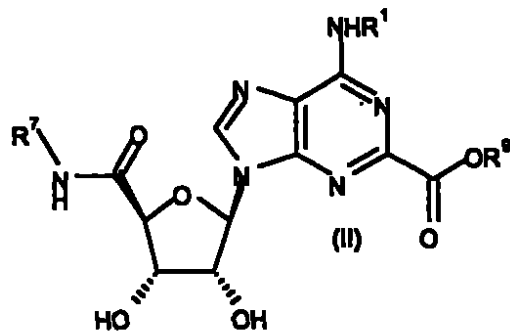
15

en las que R¹ a R⁶, A, "het" y m cuando están presentes son como se han definido antes; P¹, P² y P³ son grupos protectores; y Z es un grupo saliente.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un éster de fórmula (II):

25

5

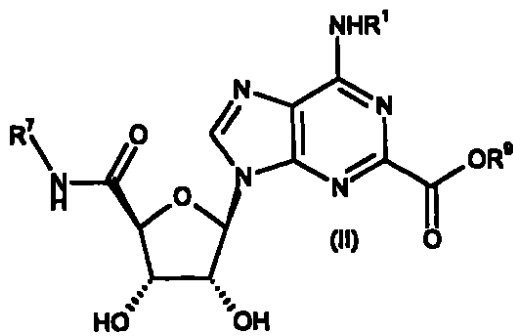


con una amina de fórmula $R^2-A-NHR^8$ (X), siendo R^1 a R^8 , A, "het" y m cuando están presentes como se han definido antes.

10

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II):

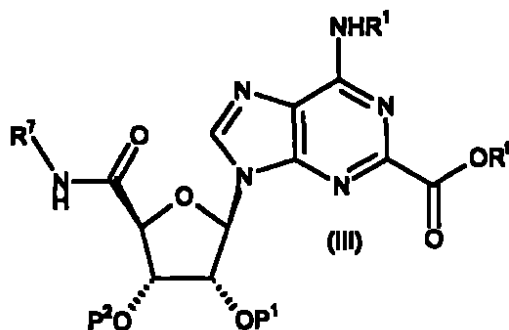
15



comprendiendo el procedimiento la etapa de desproteger un
20 compuesto de fórmula (III):

25

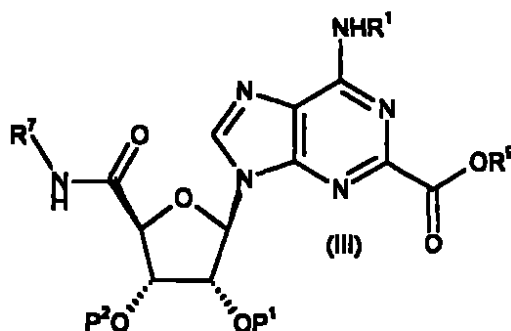
5



en la que P¹ y P² son grupos protectores que pueden ser iguales o distintos o pueden ser parte del mismo grupo protector, y siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido antes.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III):

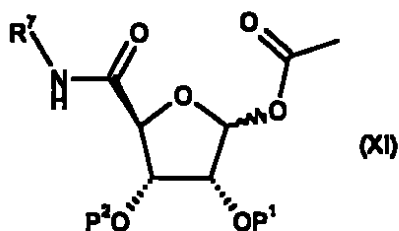
15



comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):

25

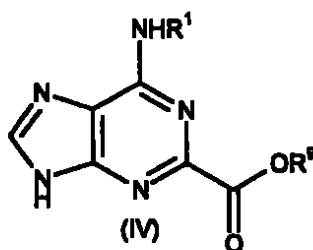
-15-



5

en la que P^1 y P^2 son grupos protectores, con trifluorometano sulfonato de trimetilsililo y un compuesto de fórmula (IV):

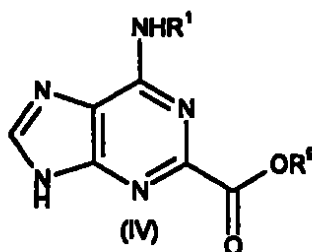
10



transformándose el compuesto de fórmula (IV) con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y haciéndole reaccionar seguidamente con el compuesto de fórmula (XI), y siendo R^1 a R^8 , A, "het" y m cuando están presentes como se han definido antes.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV):

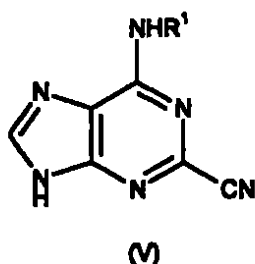
25



-16-

mediante la alcoholisis y posterior hidrólisis de un nitrilo de fórmula (V):

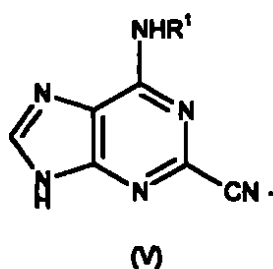
5



siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido antes.

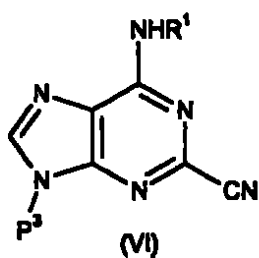
10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V):

15



mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (VI):

20



25 en la que P³ es un grupo protector y siendo R¹ a R⁸, A, "het"

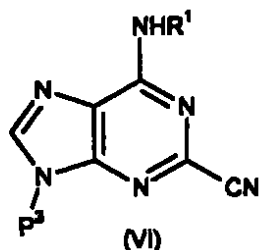
134 1071

-17-

y m cuando están presentes como se han definido antes.

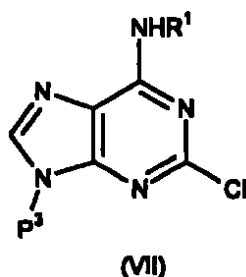
En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI):

5



10 mediante la sustitución del grupo cloro en un compuesto de fórmula (VII):

15



con un grupo ciano, siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido antes.

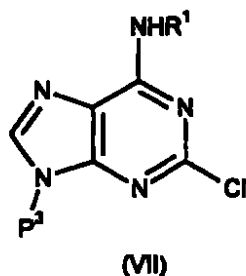
20 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII):

25

135 17/2

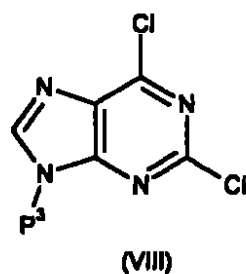
-18-

5



mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

10

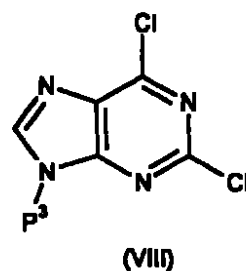


con un grupo amino de fórmula R^iNH_2 (XII), siendo R^1 a R^5 , A, "het" y m cuando están presentes como se han definido antes.

15

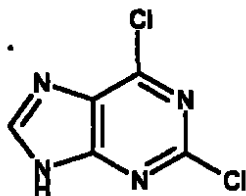
En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII):

20



mediante la protección de 2,6-dicloro-9H-purina (IX):

25



(IX)

5

En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo y los grupos alquilo, alquilenos, alcanófilo y alcoxi que contienen el número necesario de átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada.

10 El heterociclo como se define anteriormente en R¹, parte (iii), puede ser aromático o total o parcialmente saturado. La expresión "unido por C" usada en las definiciones de R¹ y "het" significa que el grupo está unido al átomo adyacente por medio de un átomo de C. La expresión "unido por N" usada

15 en la definición de R² significa que el grupo está unido al átomo adyacente por un átomo de nitrógeno del anillo. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-

20 butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alquilenos incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno y 1,2-propileno. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos

B7 ~~7~~

-20-

de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y son ejemplos
5 las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.

10 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc y dietanolamina.

En Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 puede
15 encontrarse una revisión de las sales adecuadas.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen los hidratos de los mismos.

Además, en el alcance de la presente se incluyen los
20 compuestos de fórmula (I) y sus polimorfos.

Un compuesto de fórmula (I) puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales y, por tanto, existir en dos o más formas estereoisómeras. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los
25 compuestos de fórmula (I), así como las mezclas de los mismos

138 ~~137~~

cuando sea apropiado, junto con tautómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas.

La separación de los diastereoisómeros se puede conseguir por técnicas convencionales, por ejemplo, por
5 cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o derivado adecuado del mismo. También se puede preparar un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) a partir de un intermedio ópticamente puro
10 correspondiente o por resolución, tal como por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción del racemato correspondiente con un
15 ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea lo más apropiado.

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por rutas convencionales tales como los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación
20 o por procedimientos específicos descritos en la sección de Ejemplos o por procedimientos similares a los mismos. La presente invención también incluye uno cualquiera o más de estos procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier nuevo intermedio usado en los mismos. A
25 no ser que se indique de otro modo, en los procedimientos

89 1/2

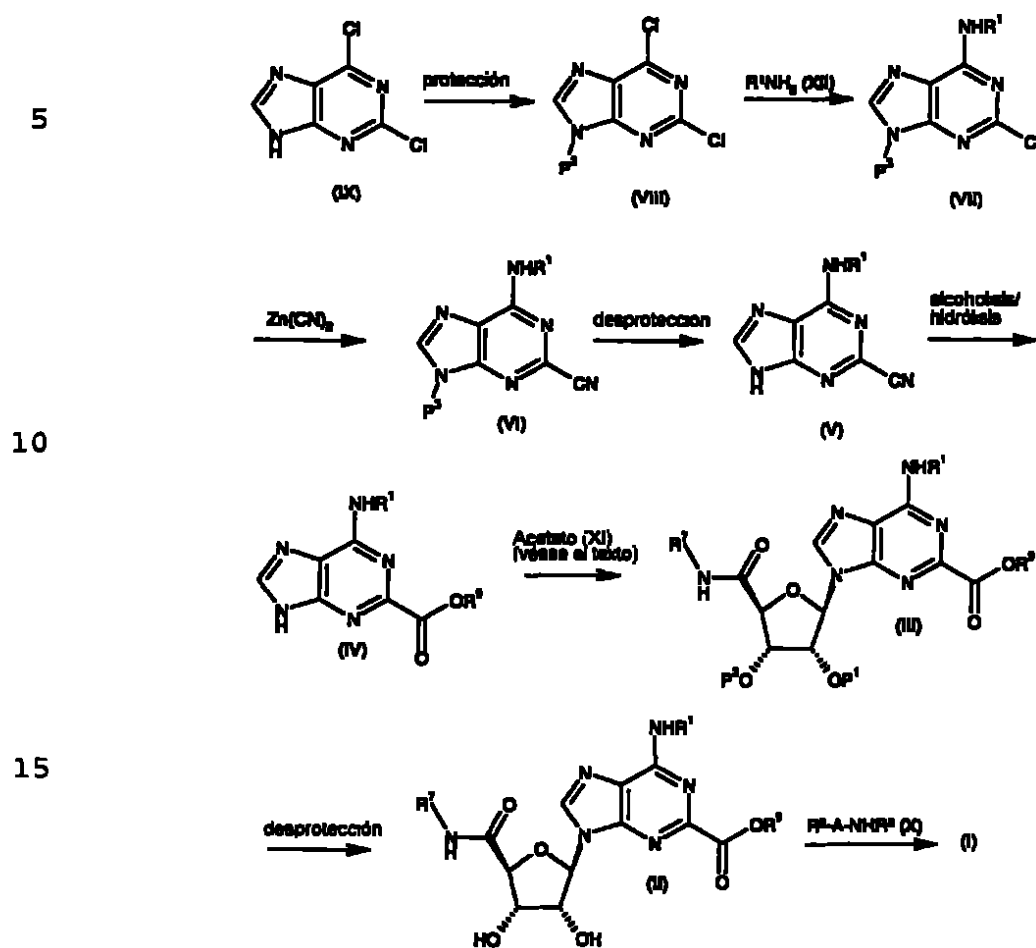
-22-

generales descritos, R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y A son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar conforme a la ruta mostrada en el Esquema 1, en el que R^9 es 5 alquilo C_1-C_4 , preferiblemente metilo o etilo y P^1 , P^2 y P^3 representan grupos protectores.

1410 ~~1411~~

Esquema 1



En el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por la reacción de un éster de fórmula (II) con una amina de fórmula



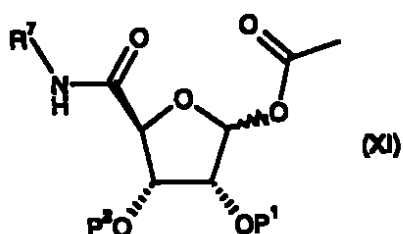
La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura

1241

-24-

elevada, preferiblemente de 100 a 150°C y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado como etanol. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (II) y la amina de fórmula (X) se calientan conjuntamente a aproximadamente 5 120°C. Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (III), en el que los grupos P¹ y P² pueden ser iguales o distintos y pueden formar parte opcionalmente del mismo grupo protector. Ejemplos de grupos protectores adecuados serán evidentes para los 10 técnicos en la materia [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. Los grupos protectores individuales preferidos son alcanóilo y aroílo. Grupos protectores preferidos cuando P¹ y P² forman parte del 15 mismo grupo protector son aquellos en los que P¹ y P² tomados conjuntamente son alquileo C₁-C₆. Grupos protectores individuales particularmente preferidos son acetilo y benzoílo. Un grupo protector particularmente preferido cuando P¹ y P² forman parte del mismo grupo protector es cuando P¹ y 20 P² tomados conjuntamente son dimetilmetileno. Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento 25 típico, cuando P¹ y P² son cada uno benzoílo, los grupos

protectores se pueden retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como metanol, con una base como carbonato potásico, de forma típica a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XI):



10

(en el que P¹ y P² son como se han definido antes) con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y un compuesto de fórmula (IV) que se ha transformado con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (IV) se calienta en presencia de un disolvente adecuado como 1,1,1-tricloroetano y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una temperatura elevada, preferiblemente a reflujo. La mezcla se deja enfriar seguidamente y se elimina el disolvente. El residuo se trata con una solución del compuesto de fórmula (XI) en un disolvente adecuado como tolueno, seguido por trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y la mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del

20

25

disolvente elegido para dar el compuesto de fórmula (III). En el caso del tolueno, por ejemplo, se prefiere una temperatura de 110°C. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por una secuencia de alcoholisis e hidrólisis
5 aplicada a un nitrilo de fórmula (V). En un procedimiento típico, se trata una solución del nitrilo de fórmula (V) en un alcohol como disolvente R^9OH con un alcóxido sódico de fórmula R^9ONa y se calienta a reflujo (R^9 es como se ha definido antes). La mezcla resultante se enfría, se evapora,
10 se disuelve en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano y se trata con un ácido como ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico 2N, dando un compuesto de fórmula (IV). Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (VI)
15 en el que P^3 es un grupo protector adecuado. Ejemplos de grupos protectores adecuados serán evidentes para los técnicos en la materia [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. Un grupo
20 protector preferido es aquel en el que P^3 representa tetrahidropiran-2-ilo. Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley
25 and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P^3 es

tetrahidropiran-2-ilo, el grupo protector se puede retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado como etanol, con un ácido como ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden
5 preparar por sustitución del grupo cloro en un compuesto de fórmula (VII) con un grupo ciano. En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado como N,N-dimetilformamida con cianuro de cinc, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y un aceptor de
10 ácidos como trietilamina y se calienta en atmósfera de nitrógeno de 80 a 120°C, preferiblemente a 100°C. El producto de la reacción está normalmente contaminado con una cantidad del compuesto correspondiente de fórmula (V) que se puede separar por cromatografía de rutina. Los compuestos de
15 fórmula (VII) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con una amina de fórmula



En un procedimiento típico, se trata una solución del compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado como
20 alcohol isopropílico con el compuesto de fórmula (XII) y se calienta a reflujo, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácidos como N-etil-N-isopropil-2-propilamina. Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar protegiendo
2,6-dicloro-9H-purina (IX). Ejemplos de grupos protectores
25 P¹ adecuados serán evidentes para los técnicos en la materia

[véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. Un grupo protector preferido es aquel en el que P^3 representa tetrahidropiran-2-ilo. Las

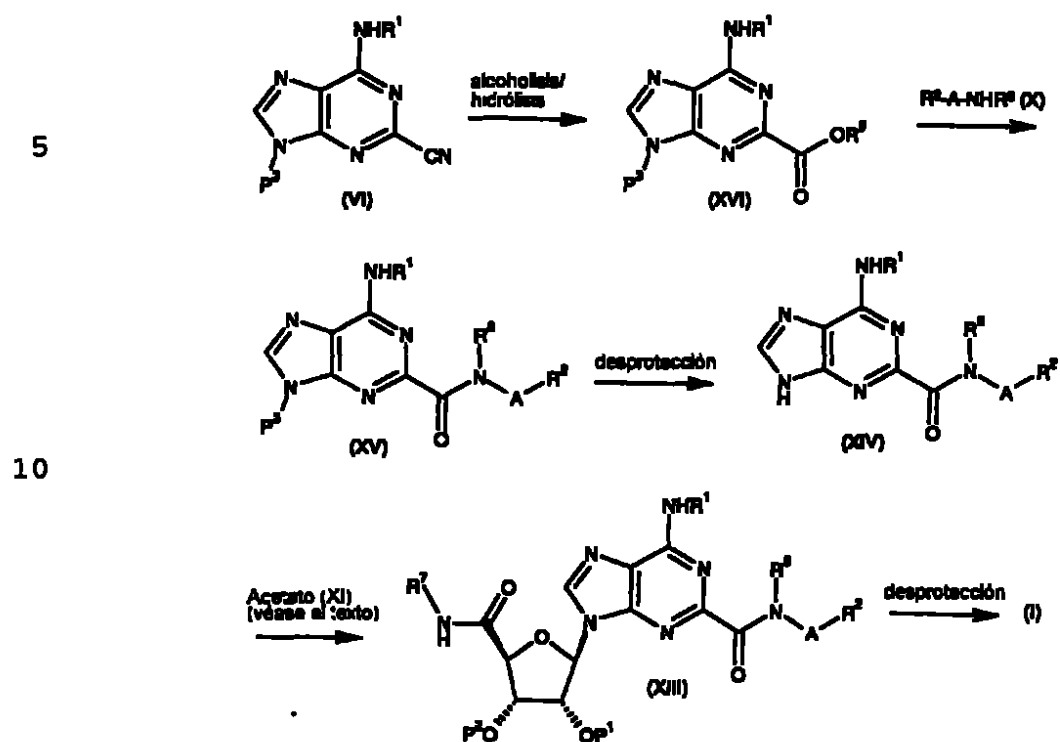
5 condiciones adecuadas para la protección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P^3 es tetrahidropiran-2-ilo, se

10 calienta hasta 30 a 70°C, preferiblemente hasta 50°C una solución de 2,6-dicloro-9H-purina (IX) y un catalizador ácido como ácido 4-toluenosulfónico monohidratado en un disolvente adecuado como acetato de etilo y se trata con una solución de 2,3-dihidropirano en un disolvente adecuado como acetato

15 de etilo.

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar conforme a la ruta mostrada en el Esquema 2, en el que R^9 , P^1 , P^2 y P^3 son como se han definido antes.

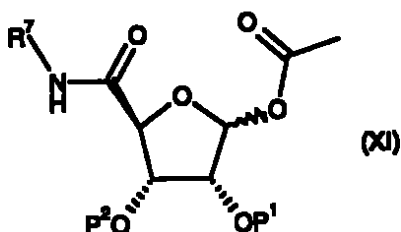
Esquema 2



En el Esquema 2, se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) desprotegiendo un compuesto de fórmula (XIII). Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P^1 y P^2 son cada uno benzoílo, los grupos protectores se pueden retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente

adecuado como metanol con una base como carbonato potásico, de forma típica a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XI):

5



10 (en el que P¹ y P² son como se han definido antes) con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y un compuesto de fórmula (XIV) que se ha transformado con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida. En un procedimiento típico, se calienta el compuesto de fórmula (XIV) en presencia de un
15 disolvente adecuado como 1,1,1-tricloroetano y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida a una temperatura elevada, preferiblemente a reflujo. La mezcla se deja enfriar entonces y se elimina el disolvente. El residuo se trata con una solución del compuesto de fórmula (XI) en un disolvente
20 adecuado como tolueno, seguido por trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y la mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente elegido dando el compuesto de fórmula (XIII). En el caso de tolueno, por
25 ejemplo, se prefiere una temperatura de 90°C. Los compuestos

148 15

de fórmula (XIV) se pueden preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (XV). Las condiciones adecuadas para la desprotección son bien conocidas en la técnica [véase por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un procedimiento típico, cuando P³ es tetrahidropiran-2-ilo, el grupo protector se puede retirar tratando una solución del compuesto de fórmula (XV) en un disolvente adecuado como etanol, con un ácido como ácido clorhídrico. Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por reacción de un éster de fórmula (XVI) con una amina de fórmula (X):



a una temperatura elevada, preferiblemente de 100 a 150°C. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (XVI) y la amina de fórmula (X) se calientan juntos a 130°C. Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar por una secuencia de alcoholisis e hidrólisis llevadas a cabo en un nitrilo de fórmula (VI). En un procedimiento típico, se trata una solución del nitrilo de fórmula (VI) en un alcohol R³OH como disolvente con el alcóxido sódico de fórmula R³ONa y se calienta a reflujo. La mezcla resultante se enfría, se evapora, se disuelve en un disolvente adecuado como una mezcla de tetrahidrofurano y agua (preferiblemente 3:1 en volumen) y se trata con un ácido como ácido acético. La

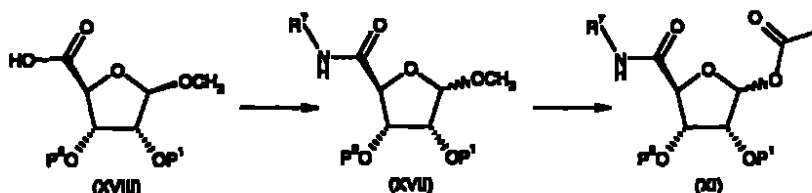
149 ~~149~~

mezcla resultante se calienta a una temperatura elevada, preferiblemente a reflujo, dando el compuesto de fórmula (XVI).

Los compuestos de fórmula (XI) como los usados en los Esquemas 1 y 2, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3, en el que P¹ y P² son como se han definido antes.

Esquema 3

10



Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVII) con una mezcla de ácido acético, anhídrido acético y un ácido fuerte como ácido clorhídrico o sulfúrico con enfriamiento (de forma típica a -10°C). Se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) a partir de un ácido de fórmula (XVIII) mediante activación del ácido como, por ejemplo, un cloruro de ácido y el tratamiento de este intermedio activado con una amina de fórmula (XIXa):



En un procedimiento típico, se disuelve un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente inerte adecuado (por ejemplo, diclorometano) y se trata con cloruro de oxalilo y

25

una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida. Después de eliminar el exceso de disolvente y reaccionante por evaporación a presión reducida, se disuelve el residuo en diclorometano anhidro y se trata con una amina de fórmula (XIXa). Con respecto a las condiciones empleadas en las últimas etapas, puede ser apropiado cambiar los grupos protectores P¹ y P² en compuestos de fórmula (XVII). Grupos protectores adecuados alternativos son bien conocidos para los técnicos en la materia [por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis (Segunda Edición)", Theodora W. Green and Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1991]. En un caso típico, se puede tratar una solución del compuesto de fórmula (XVII) en el que P¹ y P² tomados conjuntamente son dimetilmetileno en un disolvente adecuado como metanol con un ácido como para-toluenosulfonato de piridinio dando un compuesto de fórmula (XVII) en el que P¹ y P² están ambos reemplazados por H, que se puede volver a proteger de nuevo con otro grupo funcional. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XVII) en el que P¹ y P² están ambos reemplazados por H se puede disolver en un disolvente adecuado como diclorometano y la solución resultante puede tratarse con un aceptor de ácidos como piridina y cloruro de benzoílo dando un compuesto de fórmula (XVII) en el que P¹ y P² son ambos benzoílo. Los compuestos de fórmula (XVIII) son conocidos en la técnica, por ejemplo, en *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80,

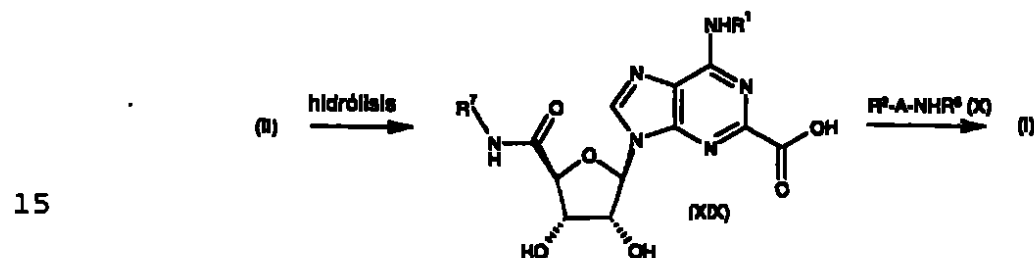
B1 ~~5~~

5168 en el que P^1 y P^2 tomados conjuntamente son dimetilmetileno.

Las aminas de fórmulas R^1NH_2 (XIXa), R^1NH^2 (XII) y $R^2-A-NHR^3$ (X) están disponibles comercialmente o se pueden
5 preparar por técnicas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma alternativa por condensación de un ácido de fórmula (XIX) con una amina de fórmula (X) como se muestra en el
10 Esquema 4.

Esquema 4

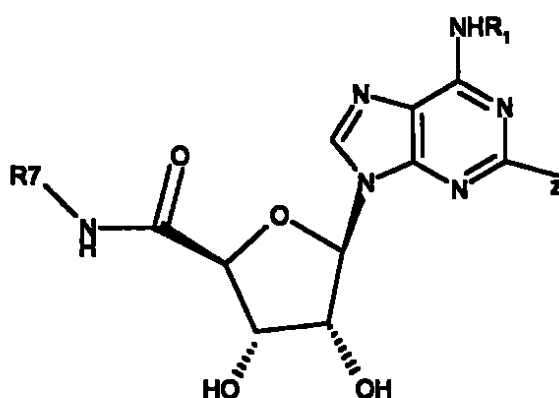


La condensación se lleva a cabo de forma típica en condiciones convencionales de acoplamiento de péptidos. Por
20 ejemplo, se puede tratar en primer lugar una solución del ácido (XIX) en un disolvente adecuado como diclorometano con un agente de acoplamiento adecuado como carbonil diimidazol y seguidamente con un compuesto de fórmula (X). Se puede preparar un ácido de fórmula (XIX) por hidrólisis de un
25 compuesto de fórmula (II). Con el fin de llevar a cabo la

hidrólisis, se disuelve típicamente un compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado como etanol y se trata con una base adecuada como hidróxido sódico acuoso.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de manera alternativa mediante una reacción de aminocarbonilación de un compuesto de fórmula (XIXb):

10



15

(XIXb)

en la que Z es un grupo saliente adecuado como bromo, yodo, $\text{Sn}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{12})_3$ o $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O-}$, preferiblemente yodo, con un compuesto de fórmula $\text{R}^2\text{-A-NHR}^8$ (X) en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de acoplamiento adecuado. Preferiblemente, el catalizador es un catalizador de paladio (II), más preferiblemente, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) opcionalmente en forma de complejo 1:1 con diclorometano). Como 25 alternativa, se puede usar acetato de paladio II en presencia

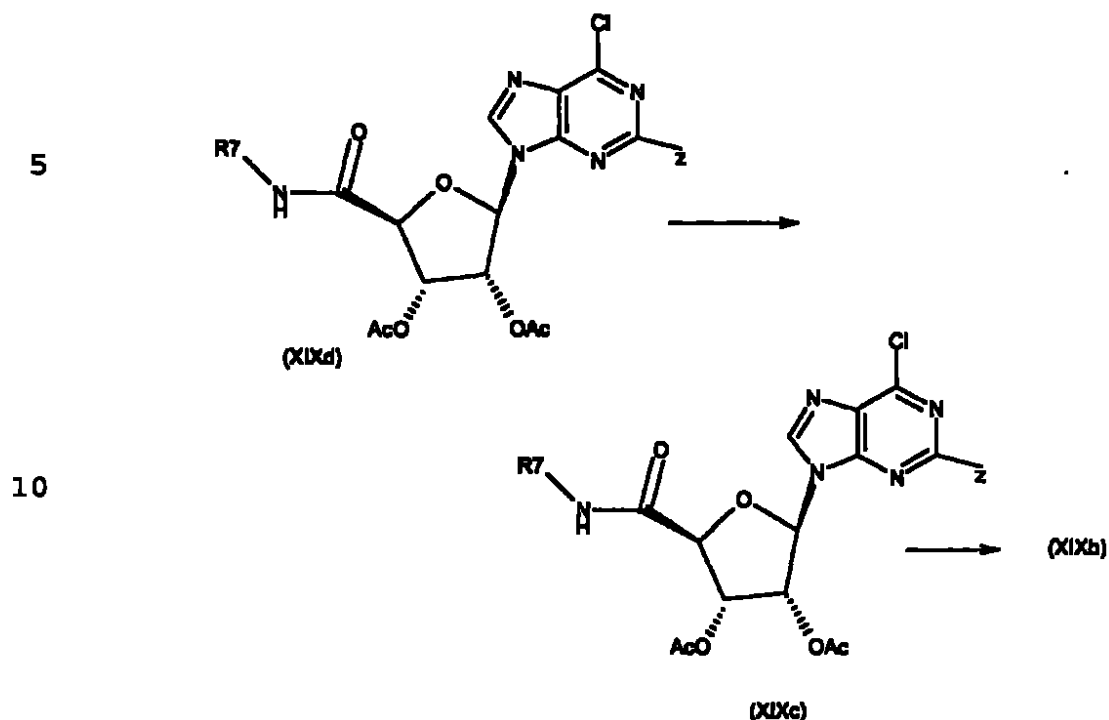
153 128

-36-

de un ligando adecuado como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R)-, (S)- o racémico.

5 En un procedimiento típico, la reacción se lleva a cabo en un recipiente herméticamente cerrado en presencia de monóxido de carbono a una presión elevada, por ejemplo, de aproximadamente 345 kPa (50 psi), a una elevada temperatura, por ejemplo aproximadamente 60°C y en un disolvente adecuado,
10 por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol o etanol. Opcionalmente, puede estar presente una base orgánica como amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina.

Los intermedios de fórmula (XIXc) se pueden preparar
15 como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5

en el que Z es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (XIXb) y Ac es acetilo.

En un procedimiento típico, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIXd) con una amina de fórmula R^1NH_2 (XII) en presencia de un aceptor de ácidos adecuado, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura elevada si fuera necesario. El producto de fórmula (XIXc) obtenido se puede desproteger por hidrólisis proporcionando un compuesto de fórmula (XIXb) por un procedimiento convencional tal como

ISS / 101

-38-

usando una base inorgánica adecuada, por ejemplo, carbonato
sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de
litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de
cesio, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol,
5 etanol, isopropanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano,
dimetilformamida, acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona,
opcionalmente en condiciones acuosas desde 0°C a la
temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo,
temperatura ambiente. Como alternativa, la desprotección se
10 puede llevar a cabo usando una base de amina adecuada como
triethylamina, diisopropyletilamina, 4-metilmorfolina,
amoníaco, metilamina, etilamina o dimetilamina en un
disolvente adecuado como metanol, etanol, n-propanol,
isopropanol, tetrahidrofurano o diclorometano de 0°C a la
15 temperatura de reflujo del disolvente. Los compuestos de
fórmula (XIXd) se pueden preparar por un procedimiento
convencional.

Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente
aceptable de un compuesto de fórmula (I) mezclando
20 conjuntamente las soluciones de un compuesto de fórmula (I)
y el ácido o base deseado, según sea lo apropiado. La sal
puede precipitar en la solución y recogerse por filtración
o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

Las propiedades antiinflamatorias de los compuestos de
25 fórmula (I) se demuestran por su capacidad para inhibir la

156
1671

función de los neutrófilos, que indica actividad agonista del receptor A2a. Esto se evalúa determinando el perfil de compuesto en un ensayo en el que se midió la producción de superóxido por parte de neutrófilos activados por fMLP. Los
5 neutrófilos se aislaron de sangre humana periférica usando sedimentación en dextrano, seguida por centrifugación a través de una solución Ficoll-Hypaque. Se separaron todos los eritrocitos contaminantes en el sedimento de granulocitos por lisis con agua destilada enfriada en hielo. La producción de
10 superóxido por parte de los neutrófilos se indujo por fMLP en presencia de una concentración de cebado de citocalasina B. Se incluyó adenosina desaminasa en el ensayo para eliminar toda la adenosina producida por vía endógena que pudiera suprimir la producción de superóxido. Se controló mediante
15 colorimetría el efecto del compuesto sobre la respuesta inducida por fMLP a partir de la reducción de citocromo C en el tampón de ensayo. La potencia de los compuestos se valoró por la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}), si se compara con la respuesta del control a fMLP.

20 En este ensayo, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} menores que 200 nM. Los compuestos de los Ejemplos 7, 10, 12, 16, 20, 21, 27 y 31 son más eficaces y tienen valores IC_{50} menores que 40 nM.

La presente invención proporciona así también una
25 composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula

157 7/9/1

-40-

(I) como se ha definido antes, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también un compuesto
5 de fórmula (I) como se ha definido antes, o una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como medicamento.

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, o una de sus sales,
10 solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como medicamento para tratar una enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, o una
15 de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a.

La presente invención proporciona también un compuesto
20 de fórmula (I) como se ha definido antes, o una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como agente antiinflamatorio.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, o una
25 de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente

aceptables, para la fabricación de un agente antiinflamatorio.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, o una
 5 de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria. La presente invención también proporciona el uso como el que se ha referido antes en el que la enfermedad se selecciona del
 10 grupo formado por síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

La presente invención proporciona también el uso de un
 15 compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes, o de una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral,
 20 enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquemia, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no
 25 debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto

159 7

gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas.

La presente invención proporciona también un
5 procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo a un ser humano, para tratar una enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes o con una de sus sales,
10 solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo a un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un
15 compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo a un
20 ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona el
25 procedimiento como el que se ha referido antes en el que la

160 7/7

enfermedad se selecciona del grupo formado por síndrome del
distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis,
bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis
5 crónica y rinitis.

La presente invención proporciona también un
procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un
ser humano, para tratar el choque séptico, disfunción eréctil
masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia
10 cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por
reperfusión postisquemia, diabetes, artritis reumatoide,
esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema,
colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad
inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter*
15 *pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en
el tracto gastrointestinal inducida por fármacos
antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico,
o para la cicatrización de heridas, que incluye tratar dicho
mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula
20 (I) como se ha definido antes o con una de sus sales,
solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar
solos, aunque por lo general se administrarán mezclados con
un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente
25 aceptable seleccionado con respecto a la vía de

161 27

administración deseada y a la práctica farmacéutica convencional.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de
5 comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, sostenida, pulsátil o controlada.

Tales comprimidos pueden contener excipientes como
10 celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina, disgregantes como almidón (y preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos y ligantes
15 de granulación como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden incluir agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

20 Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o un polietilenglicol de alto peso molecular. Para suspensiones
25 acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) se pueden

combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes de emulsión y/o de suspensión y con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol o glicerol y combinaciones de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar además por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o se pueden administrar por técnicas de infusión. Se usan mejor
10 en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Si fuera necesario, las soluciones acuosas se tamponarán de forma adecuada (preferiblemente pH de 3 a 9). La preparación de
15 formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los técnicos en la materia.

Para administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos
20 de fórmula (I) variará normalmente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal del sujeto a tratar, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg (en dosis únicas o divididas).

Así, los comprimidos o cápsulas del compuesto de fórmula (I) pueden contener de 5 a 500 mg de compuesto activo para
25 la administración única o de dos o más a la vez, según sea

163 171

lo más adecuado. El médico encargado determinará en cualquier caso la dosificación real que será la más adecuada para un paciente particular y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son
5 ejemplos del caso medio. Por supuesto, pueden existir casos en los que sean más adecuados intervalos de dosificación mayores o menores y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar
10 además por vía intranasal o por inhalación y se suministrarán convenientemente en forma de una presentación de inhalador de polvo seco o de un pulverizador de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por
15 ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134ATM) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EATM), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad
20 de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para liberar una dosis medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente,
25 que puede contener además un lubricante, por ejemplo,

164 Z

trioleato de sorbitán. Se pueden formular cápsulas o cartuchos (realizados, por ejemplo, en gelatina) que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, para
5 usar en un inhalador o en un insuflador.

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "aplicación" contenga de 20 a 4000 μg de un compuesto de fórmula (I) que se administra al paciente. La dosis diaria total con un
10 aerosol variará en el intervalo de 20 μg a 20 mg, que se pueden administrar en una única dosis, o más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o
15 se pueden aplicar por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada, gel, suspensión, polvo para aplicación externa, pulverizador o apósito que incorpore el fármaco (por ejemplo, un apósito de tul, un apósito de gasa impregnada en parafina blanca blanda o polietilenglicol, o
20 un apósito de hidrogel, hidrocoloide, alginato o pelicular). Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también transdérmicamente, por ejemplo, usando un parche cutáneo.

Para la aplicación tópica sobre la piel, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular en forma de pomada adecuada
25 que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto, por

165 172

-48-

ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, 5 estos se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendidos o disueltos, por ejemplo, en una mezcla de uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol 10 cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Estos se pueden formular también como un hidrogel con derivados de la celulosa o de poliacrilato u otros modificadores de la viscosidad.

Se apreciará que todas las referencias citadas en la 15 presente memoria al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los 20 compuestos de fórmula (I). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (^1H) fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón de campo bajo el del tetrametilsilano usando las 25 abreviaturas convencionales para designar los picos

166 21

-49-

principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuatriplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas (m/z) se registraron en el modo de ionización por termonebulización. Se usaron las siguientes
5 abreviaturas para los disolventes comunes: $CDCl_3$, deuterocloroformo; DMSO, dimetilsulfóxido; THF, tetrahidrofurano. Cuando se ha usado la cromatografía en capa fina (TLC) se refiere a TLC sobre gel de sílice usando placas de gel de sílice 60 F₂₅₄, R_f es la distancia recorrida por un
10 compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC.

EJEMPLO 1

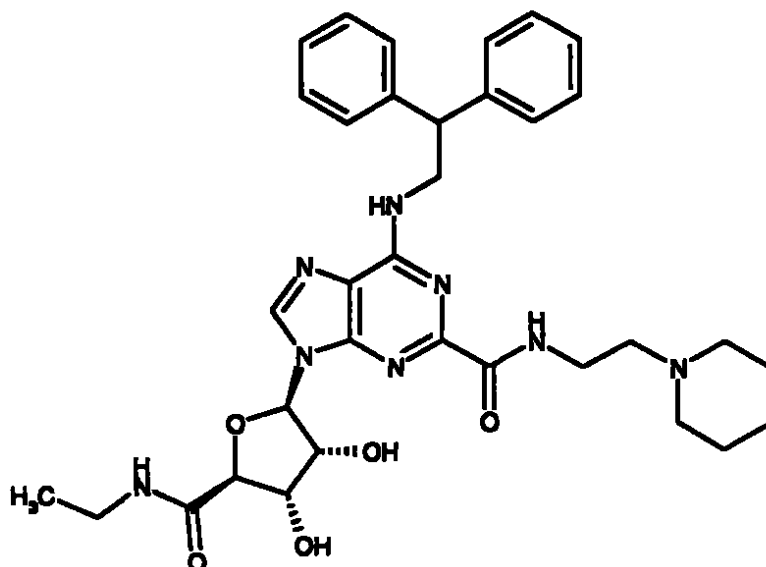
6 - [(2,2-Difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
15 [(etilamino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N-
[2-(1-piperidinil)etil] - 9H-purina-2-carboxamida

20

25

167 ~~7~~

-50-



10

Se trató con carbonato potásico (100 mg, 0,72 mmol) una
solución de benzoato de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-[6-
[(2,2-difeniletíl)amino]-2-({[2-(1-piperidinil)-
etil]amino}carbonil)-9*H*-purin-9-il]-5-
15 [(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 7)
(104 mg, 0,12 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se
eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre
acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó
20 con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión
reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna
sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (90:10
en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un
sólido blanco (44 mg).

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,76 (1H, s), 8,67 (1H, m

108 5

-51-

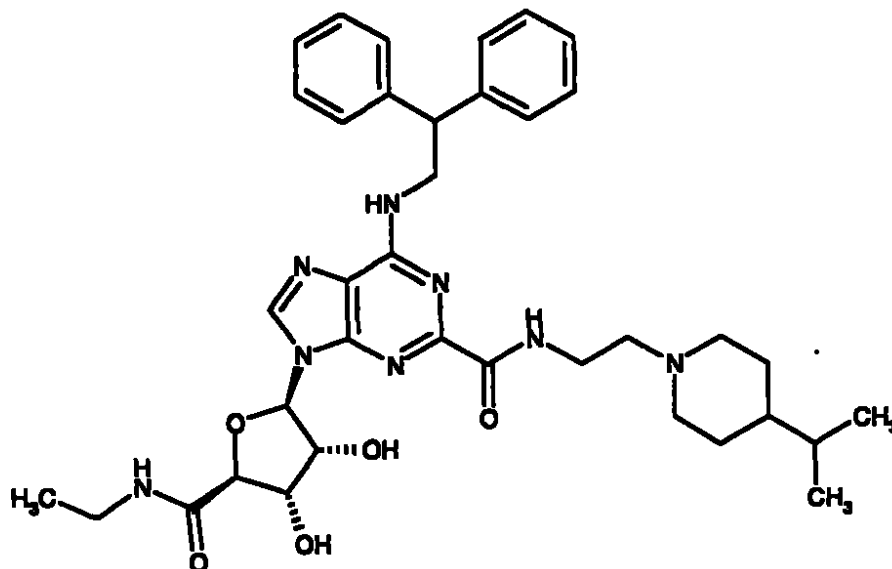
ancho), 7,63 (1H, m ancho), 7,38-7,19 (10H, m), 6,92 (1H, m),
6,07 (1H, m ancho), 5,10 (2H, m), 4,55 (1H, m), 4,36 (4H, m),
3,52 (2H, m), 3,40 (2H, m), 2,60 (2H, m ancho), 2,40 (4H, m
ancho), 1,37 (6H, m), 1,23 (3H, t).

5 LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 643, [MNa⁺] 665.

EJEMPLO 2

6 - [(2,2-Difeniletíl) amino] -9 - { (2R,3R,4S,5S) -5 -
[(etilamino) carbonil] -3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} -N-
10 [2-(4-isopropil-1-piperidinil) etil] -9H-purina-2-carboxamida

15



20

Se calentaron a 120°C durante 3 horas en atmósfera de
nitrógeno 6-[(2,2-difeniletíl) amino] -9 - { (2R,3R,4S,5S) -5 -
[(etilamino) carbonil] -3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} -9H-
purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 11) (100 mg, 0,18
25 mmol) y 2-(4-isopropil-1-piperidinil)etilamina (Preparación

169 ~~17~~

-52-

17) (300 mg, 1,76 mmol). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (90:10:1 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (76 mg, 62%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ : 8,80 (1H, s ancho), 8,60 (1H, s ancho), 7,55 (2H, m ancho), 7,35-7,20 (10H, m), 6,95 (1H, m ancho), 5,95 (1H, m ancho), 5,10 (2H, m), 4,50 (1H, m ancho), 4,40-4,20 (5H, m), 3,60-3,30 (5H, m), 2,85 (1H, m ancho), 2,60 (2H, m ancho), 1,95 (1H, m ancho), 1,60-1,50 (3H, m ancho), 1,30-0,90 (6H, m), 0,80 (6H, d).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 686.

15 EJEMPLOS 3-34

Los Ejemplos 3 a 33 se prepararon por un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 2 o el Ejemplo 34 (para los Ejemplos 10, 11, 20 y 28). Los datos de espectroscopía de masas se obtuvieron por el procedimiento de electronebulización.

EJEMPLO 3

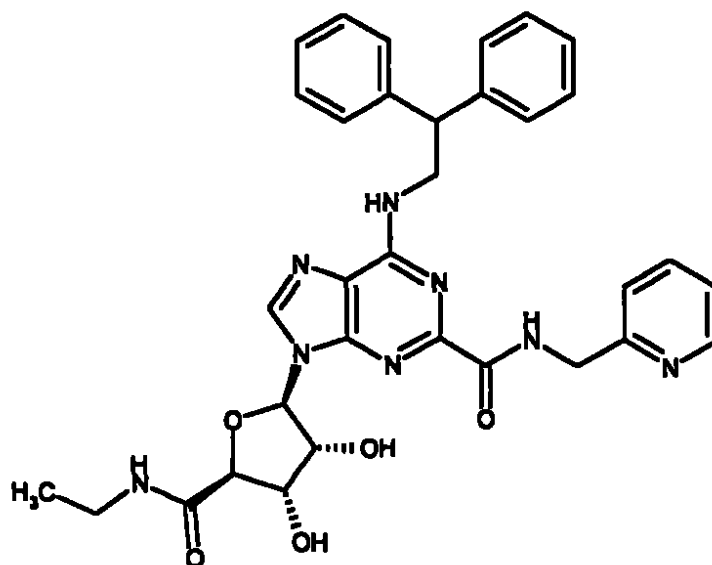
6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-(2-piridinilmetil)-9H-purina-2-carboxamida

PO 7

-53-

5

10



15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

9,35 (1H, s ancho), 8,75 (1H, s), 8,30 (1H, s ancho), 7,70 (1H, t), 7,40 (1H, s ancho), 7,35-7,15 (10H, m), 6,85 (1H, m), 6,60 (1H, m), 5,00 (1H, s), 4,75 (2H, m), 4,55-4,30 (5H, m), 3,40 (2H, m), 1,20 (3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 623, $[\text{MNa}^+]$ 645

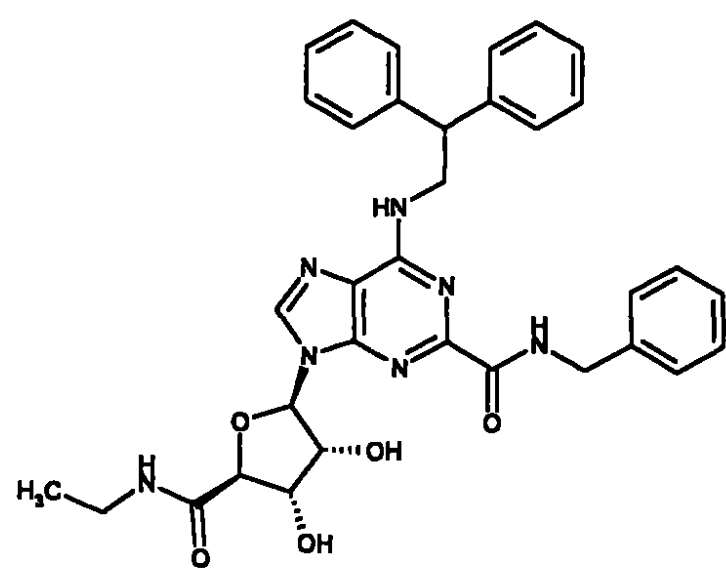
EJEMPLO 4

N-Bencil-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-54-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

8,85 (1H, s), 8,50 (1H, s ancho), 7,40-7,10 (15H, m), 6,95 (1H, d), 6,80 (1H, s ancho), 5,10 (1H, s), 4,65 (2H, m), 4,50 (1H, m), 4,35 (2H, m), 4,25 (2H, m), 3,25 (2H, m), 1,05 (3

15

H, t).
[MH^-] 622, [MNa^+] 644

EJEMPLO 5

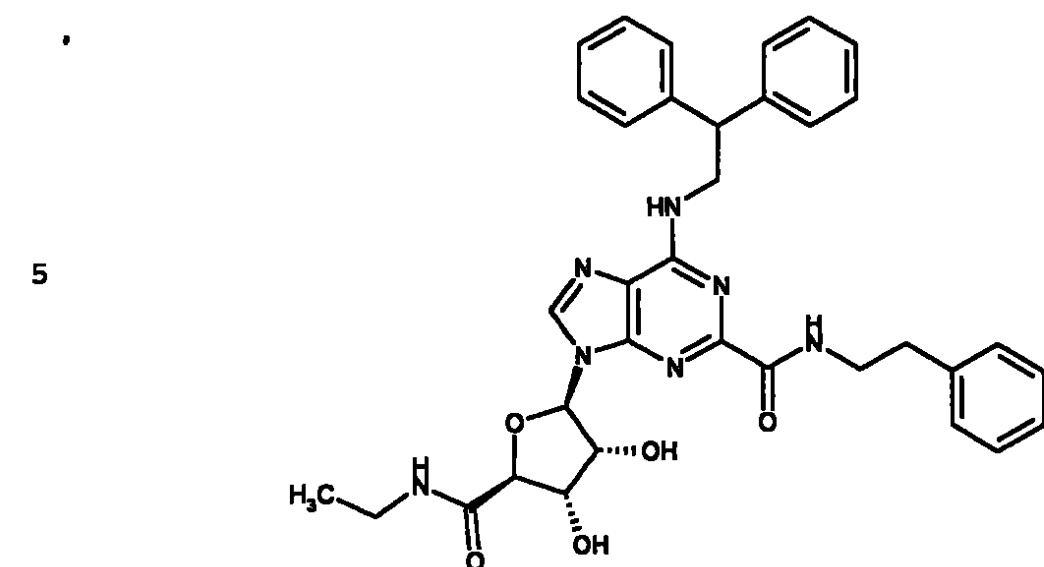
20

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-(2-feniletíl)-9H-purina-2-carboxamida

25

172 ~~171~~

-55-



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,80 (1H, s), 8,20 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,40-7,10 (15H, m), 6,95 (1H, d), 6,30 (1H, s ancho), 5,10 (1H, s), 4,50 (1H, m), 4,35 (2H, m), 4,20 (1H, s ancho), 3,70 (2H, m), 3,40 (2H, m), 2,90 (2H, t), 1,20 (3H, t).

15

$[\text{MH}^+]$ 636, $[\text{MNa}^+]$ 658

EJEMPLO 6

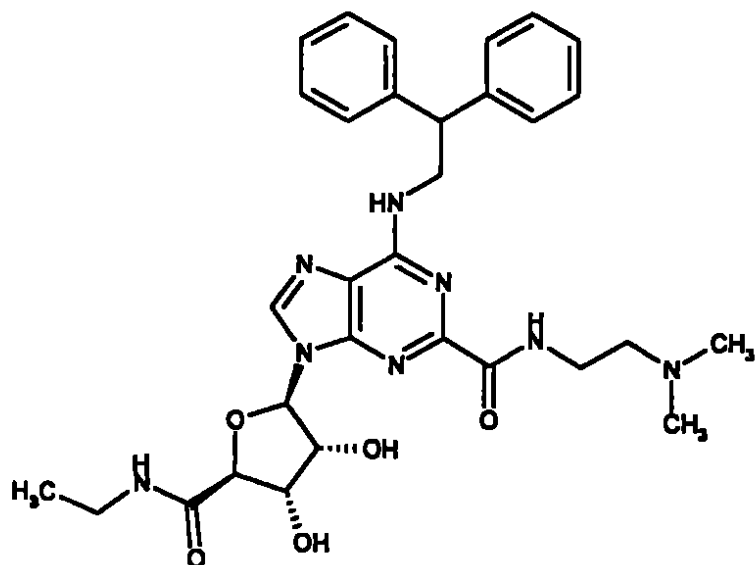
N-[2-(Dimetilamino)etil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-
20 { (2R,3R,4S,5S) -5-[(etilamino)carbonil]-3,4-
dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9H-purina-2-carboxamida

25

-56-

5

10



15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,80 (2H, s), 7,70-7,45 (2H, m), 7,35-7,20 (10H, m), 6,95 (1H, d), 6,00 (1H, s ancho), 5,20 (1H, m), 5,10 (1H, m), 4,50 (1H, s), 4,40-4,20 (4H, m), 3,55-3,35 (4H, m), 2,55 (2H, m), 2,10 (6H, s), 1,20 (3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 604

EJEMPLO 7

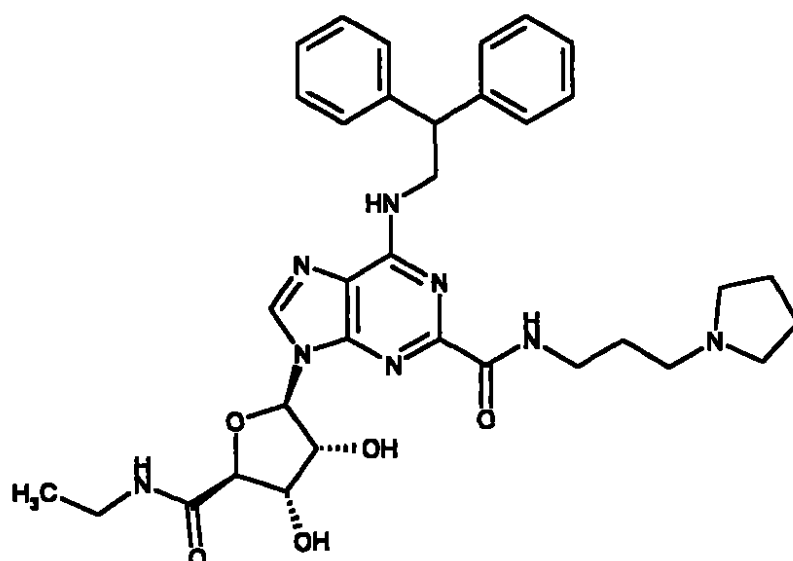
6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[3-(1-pirrolidinil)propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

174 / 8

-57-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,75 (1H, s ancho), 8,40 (1H s ancho), 7,35-7,20 (10H, m),
6,90 (1H, s ancho), 6,00 (1H, s ancho), 5,10 (2H, m), 4,60
(1H, s ancho), 4,40-4,20 (4H, m), 3,55 (2H, m), 3,40 (2H, m),
15 2,60-2,40 (6H, m), 1,85 (2H, m), 1,70 (4H, s ancho), 1,20
(3H, t).

$[\text{MH}^+]$ 644

EJEMPLO 8

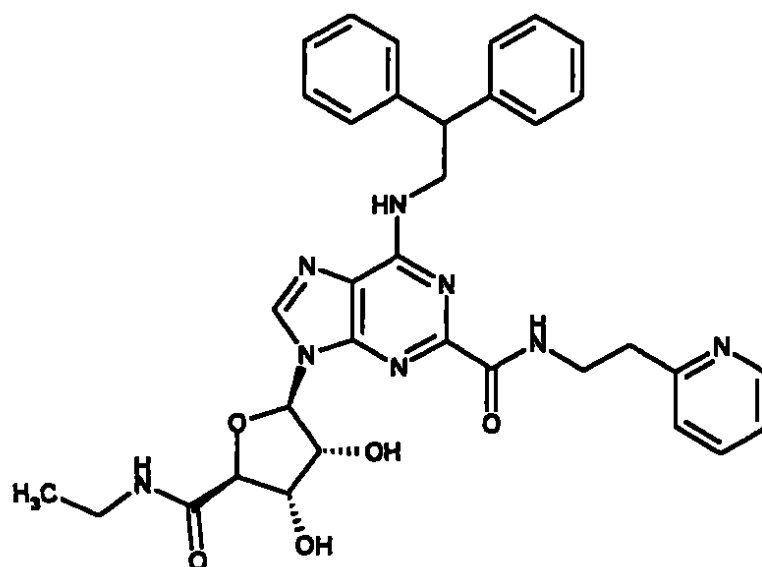
20 6 - [(2,2-Difeniletíl)amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N -
[2 - (2-piridinil)etil] - 9H-purina-2-carboxamida

25

175 181

-58-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 9,02 (1H, m), 8,80 (1H, s), 8,06 (1H, s ancho), 7,77 (1H, s), 7,61 (1H, m), 7,50 (1H, t), 7,23-7,39 (10H, m), 7,12 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,92 (1H, m), 5,95 (1H, s ancho), 5,18 (1H, d), 5,11 (1H, s), 4,55 (1H, d), 4,18-4,42 (4H, m), 3,88 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,11 (2H, t), 1,22 (3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 638, $[\text{MNa}^+]$ 660

EJEMPLO 9

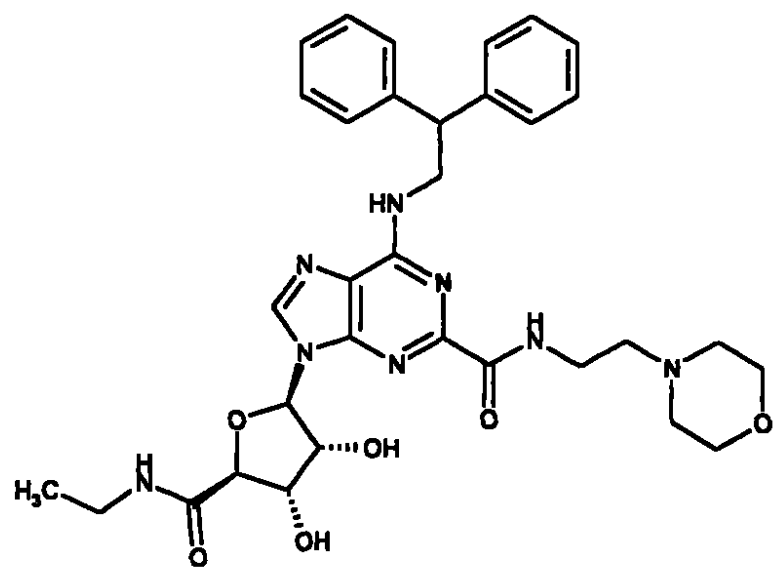
20 6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(4-morfolinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

25

176 27

-59-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,80 (1H, s), 8,65 (1H, s ancho), 7,60 (1H, s ancho), 7,50 (1H, s ancho), 7,20-7,40 (10H, m), 6,95 (1H, d), 6,00 (1H, d ancho), 5,10 (2H, m), 4,55 (1H, d), 4,20-4,40 (4H, m), 3,30-3,60 (8H, m), 2,60 (2H, t), 2,40 (4H, m), 1,25 (3H, t).
[MH $^+$] 646, [MNa $^+$] 668

20

EJEMPLO 10

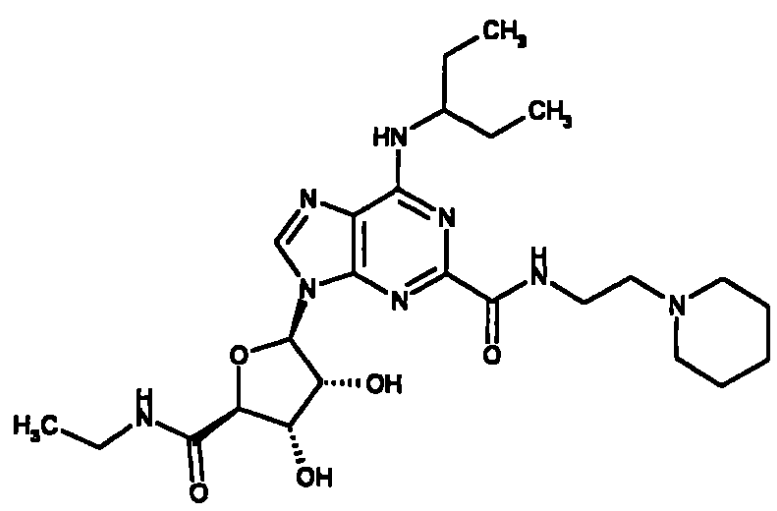
9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(Etilamino) carbonil] - 3,4 - dihidroxitetrahidro-2-furanil } - 6 - [(1-etilpropil) amino] - N - [2 - (1-piperidinil) etil] - 9H-purina-2-carboxamida

25

177
181

-60-

5



10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ

δ: 8,45 (1H, s), 6,10 (1H, d), 4,85 (1H, t), 4,35-4,50 (3H, m), 3,60 (2H, t), 3,25-3,45 (3H, m), 2,40-2,70 (6H, m), 1,40-1,80 (10H, m), 1,05 (3H, t), 0,95 (6H, m).

[MH⁻] 534, [MNa⁺] 556

15

EJEMPLO 11

6-([(1S)-1-Benzil-2-hidroxiethylamino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

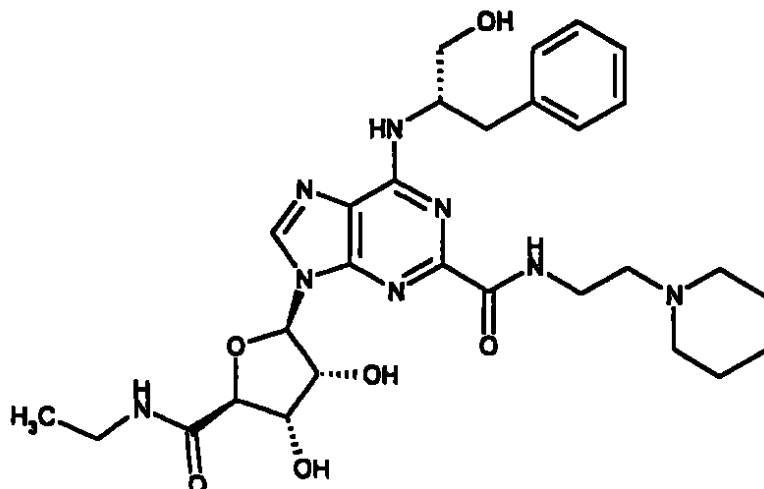
20

25

178 X

-61-

5



10 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ

δ : 8,45 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,05 (1H, m),
6,10 (1H, d), 4,80 (1H, t), 4,45 (1H, s), 4,40 (1H, d), 3,70
(2H, m), 3,55 (2H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 3,10 (1H, m), 2,95
(1H, m), 2,40-2,70 (7H, m), 1,65 (4H, m), 1,50 (2H, m), 1,05

15 (3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 598, $[\text{MNa}^-]$ 620

EJEMPLO 12

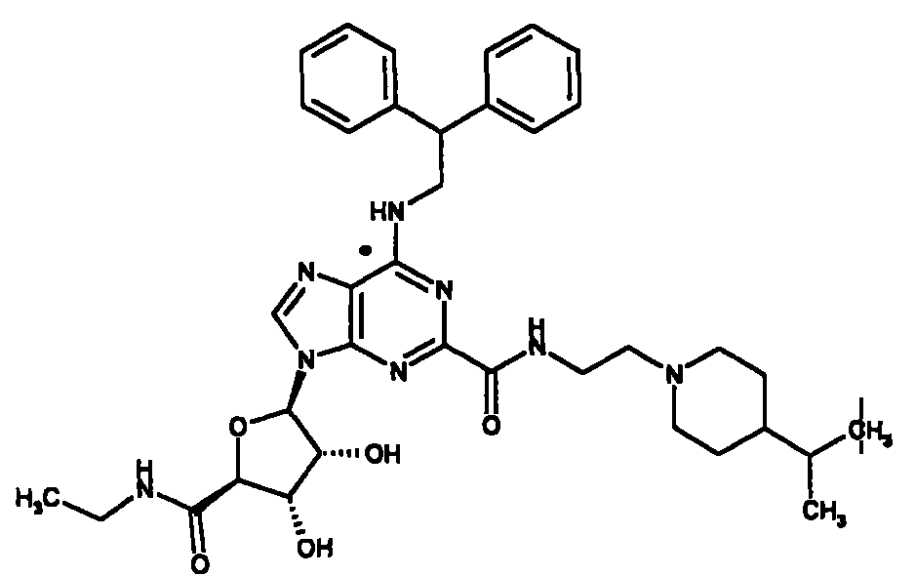
20 6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-
[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

25

179 181

-62-

5



10

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ

δ: 8,80 (1H, s ancho), 8,55 (1H, s ancho), 7,65 (2H, m ancho), 7,55 (1H, s ancho), 7,20-7,35 (10H, m), 6,95 (1H, d ancho). 5,95 (1H, s ancho), 5,05-5,15 (2H, m), 4,55 (1H, s ancho), 4,20-4,45 (4H, m), 3,30-3,60 (4H, m), 2,85 (2H, s ancho), 2,55 (2H, s ancho), 1,95 (2H, t ancho), 0,90-1,55 (9H, m) 0,80 (6H, d).

[MH⁻] 686, [MNa⁺] 708

20 EJEMPLO 13

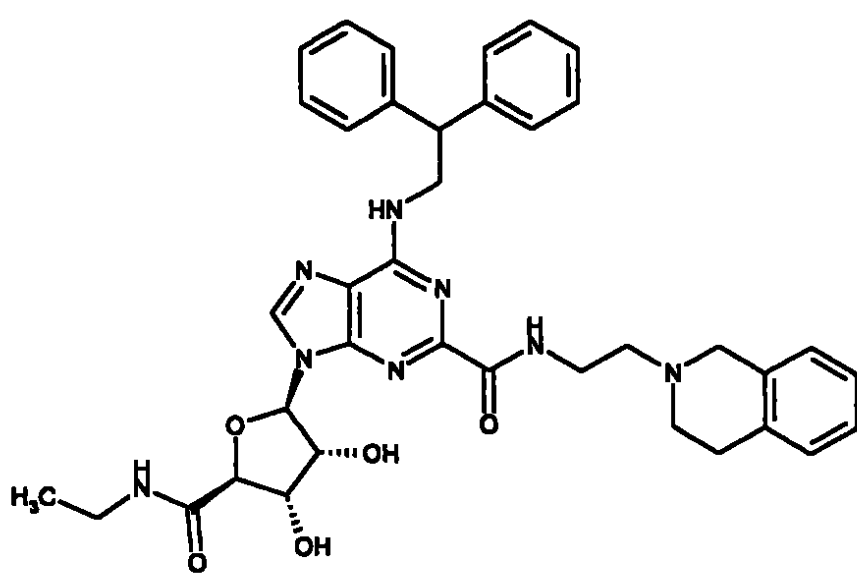
N-[2-(3,4-Dihidro-2(1H)-isoquinolinil)etil]-5-[(2,2-difeniletíl)aminol-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9H-purina-2-carboxamida

25

180
181

-63-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,75 (1H, s ancho), 8,60 (1H, s ancho), 7,50 (2H, m ancho), 6,85-7,30 (15H, m), 5,85 (1H, s ancho), 5,05 (2H, m ancho), 4,50 (1H, s ancho), 4,05-4,40 (4H, m), 3,50-3,75 (4H, m), 3,40 (2H, m), 2,60-2,90 (6H, m), 1,20 (3H, t).

15

$[\text{MH}^-]$ 692, $[\text{MNa}^-]$ 714

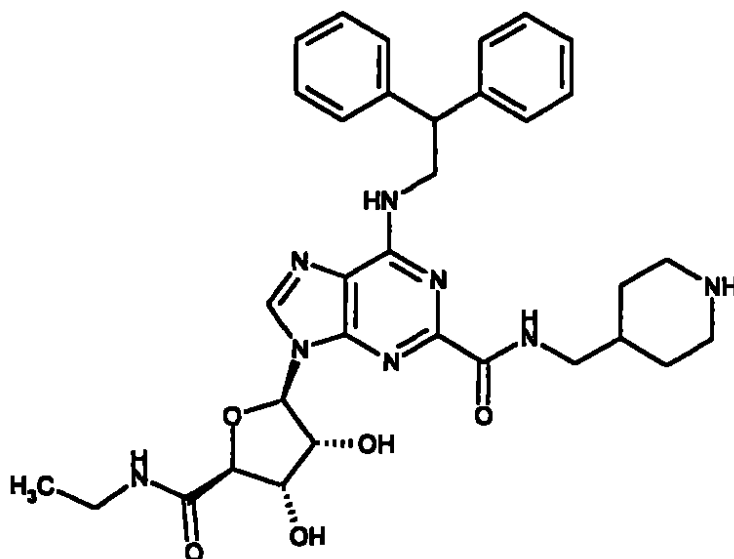
EJEMPLO 14

6 - [(2,2-Difeniletíl)amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N - (4-piperidinilmetil) - 9H-purina-2-carboxamida

20

25

-64-



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 +DMSO- d_6)

δ : 8,45 (1H, s), 8,10 (1H s ancho), 7,00-7,40 (11H, m), 6,55 (1H, s ancho), 6,25 (1H, s ancho), 4,15-4,90 (6H, m), 3,15-3,50 (4H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 1,55-1,75 (3H, m), 0,90-1,40 (5H, m).

$[\text{MH}^-]$ 630, $[\text{MNa}^+]$ 652

EJEMPLO 15

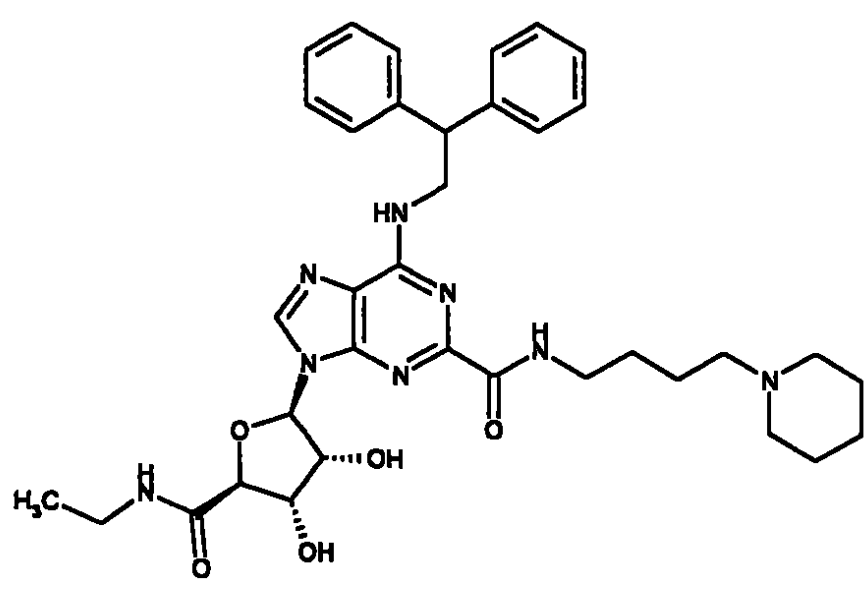
6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[4-(1-piperidinil)butil]-9H-purina-2-carboxamida

182 ~~181~~

-65-

5

10



15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,73 (1H, m), 8,56-8,42 (1H, m), 7,52-7,40 (1H, m), 7,40-7,26 (10H, m), 6,90 (1H, m), 6,06-5,94 (1H, m), 5,05 (1H, m), 4,69-4,53 (1H, m), 4,45-4,16 (4H, m), 3,61-3,29 (4H, m), 2,77-2,60 (3H, m), 1,85-1,73 (2H, m), 1,24-1,14 (3H, m), 1,00-0,93 (6H, m).

$[\text{MH}^-]$ 671

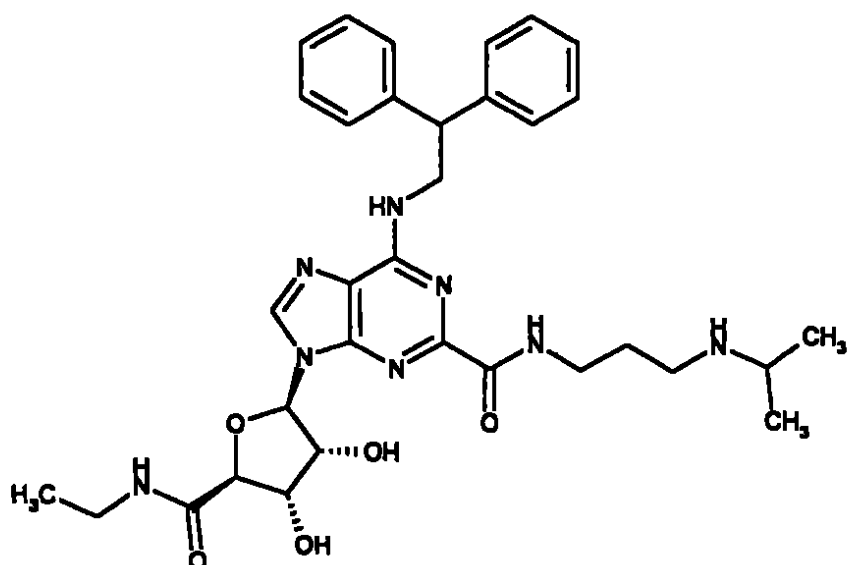
EJEMPLO 16

20

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil]-N-[3-(isopropilamino)propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-66-



5

10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,73 (1H, m), 8,56-8,42 (1H, m), 7,52-7,40 (1H, m), 7,40-7,26 (10H, m), 6,90 (1H, m), 6,06-5,94 (1H, m), 5,05 (1H, m), 4,69-4,53 (1H, m), 4,45-4,16 (4H, m), 3,61-3,29 (4H, m), 2,77-2,60 (3H, m), 1,85-1,73 (2H, m), 1,24-1,14 (3H, m), 1,00-0,93 (6H, m).

15

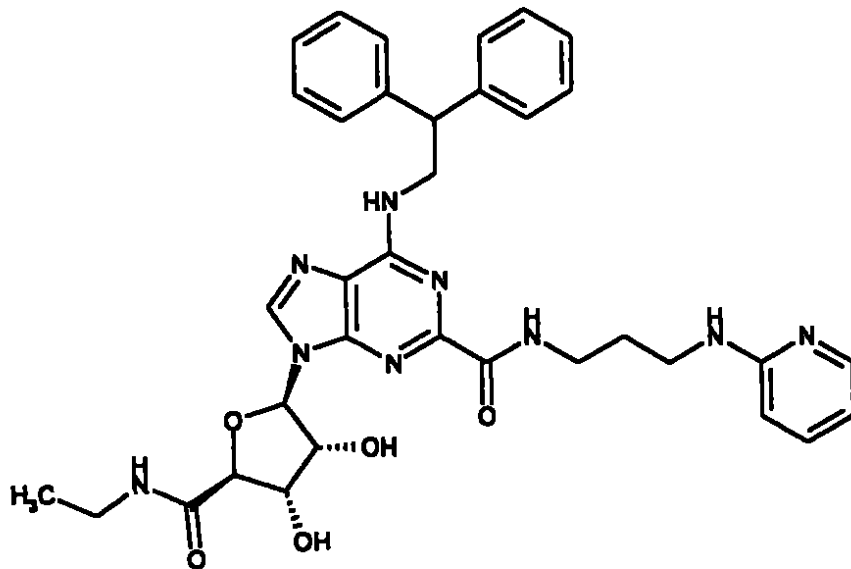
$[\text{MH}^-]$ 631, $[\text{MNa}^+]$ 653

EJEMPLO 17

20 6-[(2,2-Difeniletíl) amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[3-(2-piridinilamino)propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-67-



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,45 (2H, m), 7,80-7,60 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,30-7,00 (10H, m), 6,80-6,64 (1H, m), 6,48 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,03-4,90 (1H, m), 4,77-4,60 (1H, m), 4,52-4,13 (4H, m), 3,68-3,20 (8H, m), 1,97-1,85 (2H, m), 1,20-1,05 (3H, m).

15

$[\text{MH}^-]$ 666, $[\text{MNa}^+]$ 688

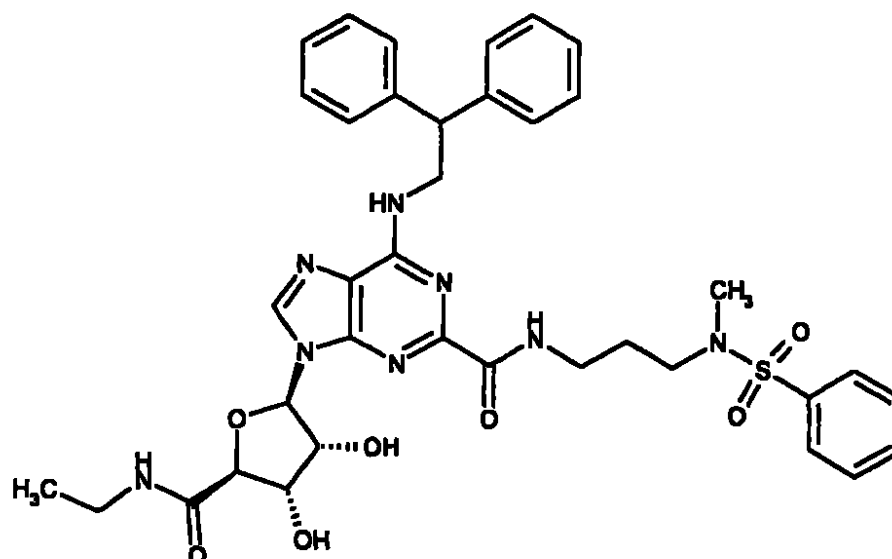
EJEMPLO 18

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-
20 [(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
[3-[metil(fenilsulfonil)amino]propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-68-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,95 (1H, m), 8,76 (1H, m), 7,75 (2H, m), 7,63-7,40 (5H, m), 7,40-7,06 (10H, m), 6,97 (1H, m), 6,00-5,87 (1H, m), 5,16 (1H, m), 5,10 (1H, m), 4,60-4,24 (5H, m), 3,70-3,55 (2H, m), 3,48-3,34 (2H, m), 3,22-3,00 (2H, m), 2,82-2,60 (3H, m), 1,93-1,73 (2H, m), 1,23 (3H, t).

15

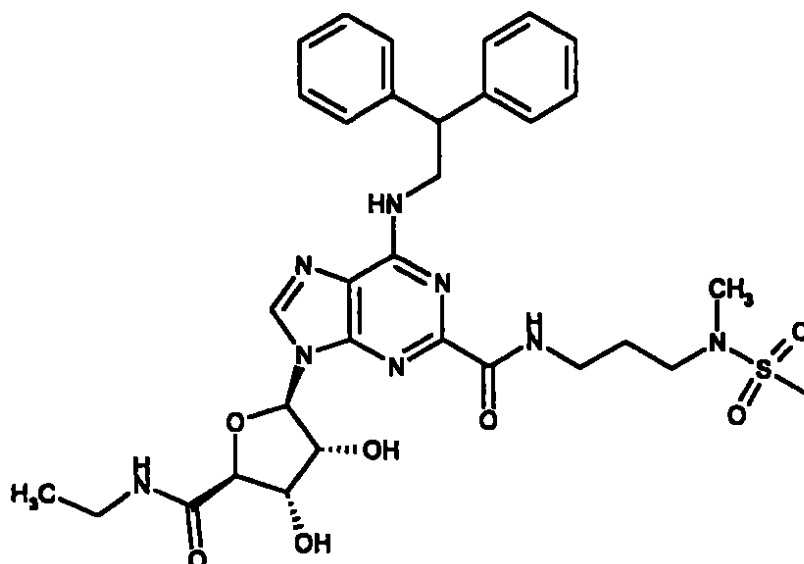
$[\text{MH}^+]$ 743, $[\text{MNa}^+]$ 765

EJEMPLO 19

20 6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[3-[metil(metilsulfonil)amino]propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-69-



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,93-8,80 (1H, m), 8,77-8,68 (1H, m), 7,53-7,45 (1H, m),
7,30-7,20 (10H, m), 6,90 (1H, m), 5,97-5,87 (1H, m), 5,19-
5,10 (1H, m), 5,06 (1H, m), 4,56-4,27 (5H, m), 3,64-3,48 (2H,
15 m), 3,47-3,30 (2H, m), 3,30-3,16 (2H, m), 2,90-2,77 (3H, m),
2,60-2,43 (3H, m), 1,90-1,74 (2H, m), 1,22 (3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 681

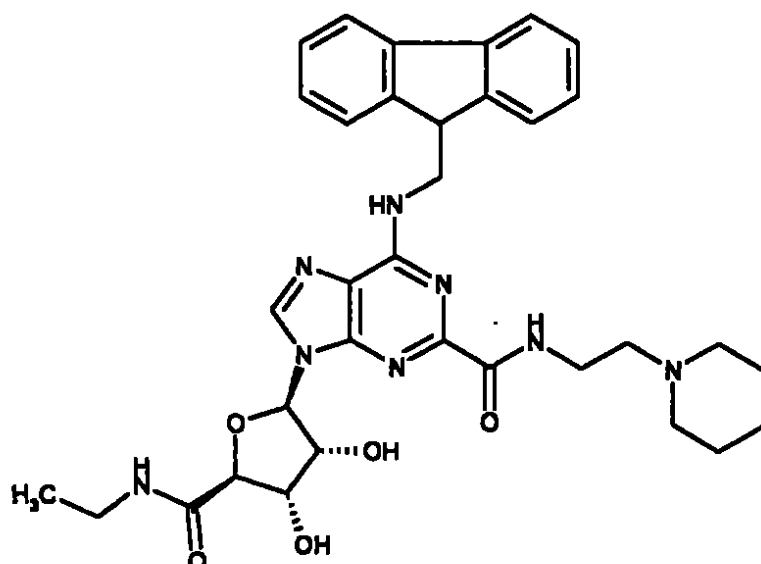
EJEMPLO 20

20 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(Etilamino)carbonil] - 3,4 -
dihidroxitetrahidro-2-furanil } - 6 - [(9H-fluoren-9-
ilmetil)amino] - N - [2 - (1-piperidinil)etil] - 9H-purina-2-
carboxamida

25

-70-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ

δ : 8,45 (1H, s), 7,80 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,34 (2H, m),
 7,24 (2H, m), 6,13 (1H, m), 4,84 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,40
 (2H, m), 4,27-4,18 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,40-3,23 (2H, m),
 15 2,55 (2H, m), 2,50-2,35 (4H, m), 1,55-1,42 (4H, m), 1,42-1,32
 (2H, m), 1,06 (3H, t).

$[\text{MH}^+]$ 641

EJEMPLO 21

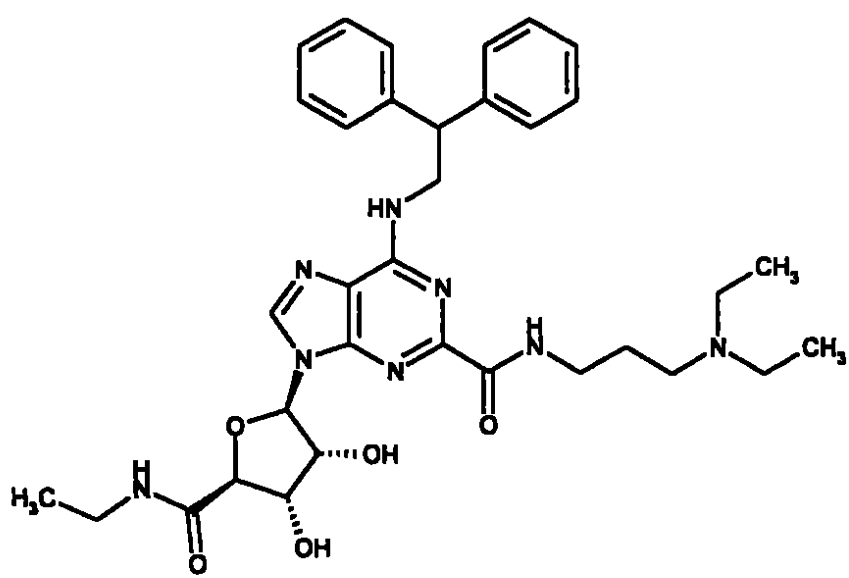
20 N-[3-(Diethylamino)propil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-
{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-
dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9H-purina-2-carboxamida

25

188 1/2

-71-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,95-8,60 (2H, m), 7,90-7,65 (1H, m), 7,65-7,50 (1H, m),
 7,45-7,30 (10H, m), 7,05-6,90 (1H, m), 6,10-5,85 (1H, m),
 5,25-5,05 (2H, m), 4,60-4,50 (1H, m), 4,50-4,20 (4H, m),
 15 3,65-3,30 (4H, m), 2,60-2,50 (2H, m), 2,50-2,30 (4H, m),
 1,80-1,70 (2H, m), 1,30-1,15 (3H, m), 1,00-0,85 (1H, m).
 $[\text{MH}^+]$ 645, $[\text{MNa}^+]$ 667

EJEMPLO 22

20

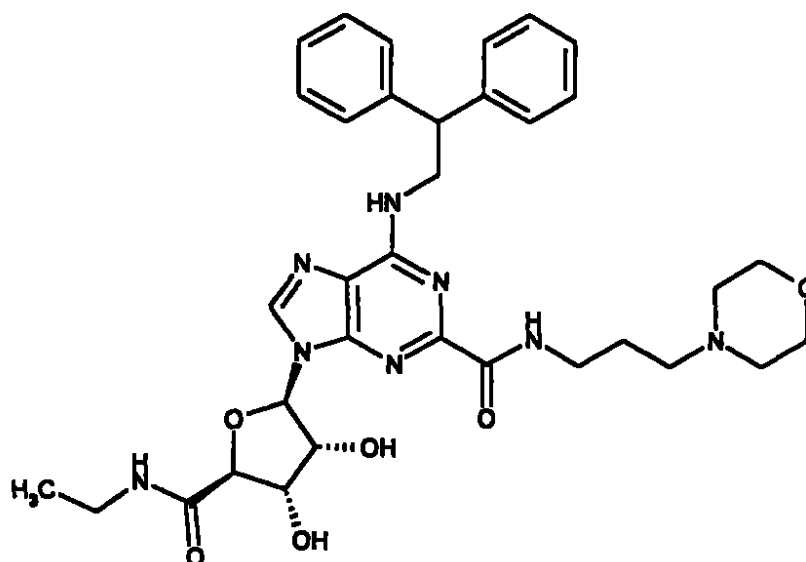
6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[3-(4-morfolinil)propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

189 761

-72-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): δ

δ : 8,65-8,50 (1H, m), 8,30-8,10 (1H, m), 7,60-7,45 (1H, m),
7,35-7,15 (10H, m), 7,15-7,00 (1H, m), 6,75-6,65 (1H, m),
6,30-6,15 (1H, m), 5,00-4,85 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m),
15 4,45-4,35 (2H, m), 4,35-4,15 (2H, m), 3,65-3,55 (4H, m),
3,55-3,30 (4H, m), 2,45-2,25 (6H, m), 1,85-1,70 (2H, m), 1,15
(3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 659

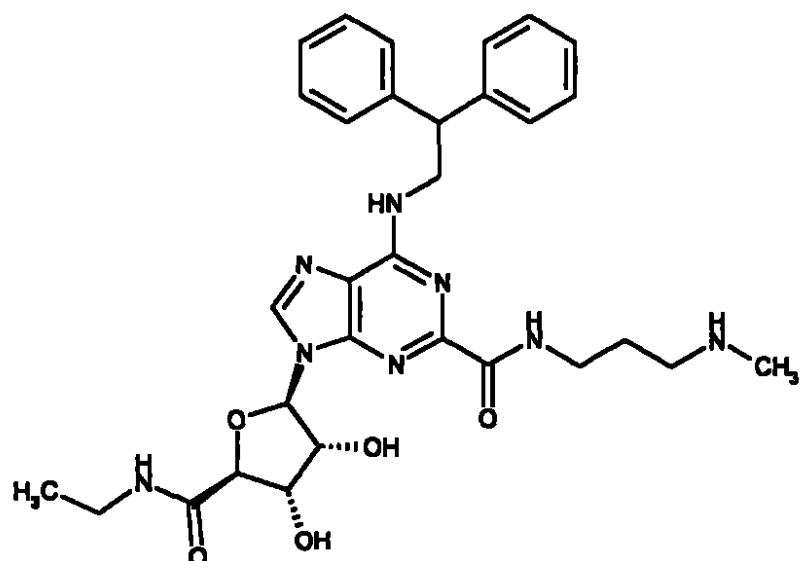
20 EJEMPLO 23

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-
[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil]-N-
[3-(metilamino)propil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-73-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 9,10-8,95 (1H, m), 8,80-8,70 (1H, m), 7,60-7,50 (1H, m),
7,40-7,25 (10H, m), 7,00-6,85 (1H, m), 6,10-5,90 (1H, m),
5,10-5,05 (1H, m), 4,65-4,55 (1H, m), 4,40-4,20 (4H, m),
15 3,60-3,45 (2H, m), 3,45-3,30 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m),
2,25-2,15 (3H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,25-1,10 (3H, m).

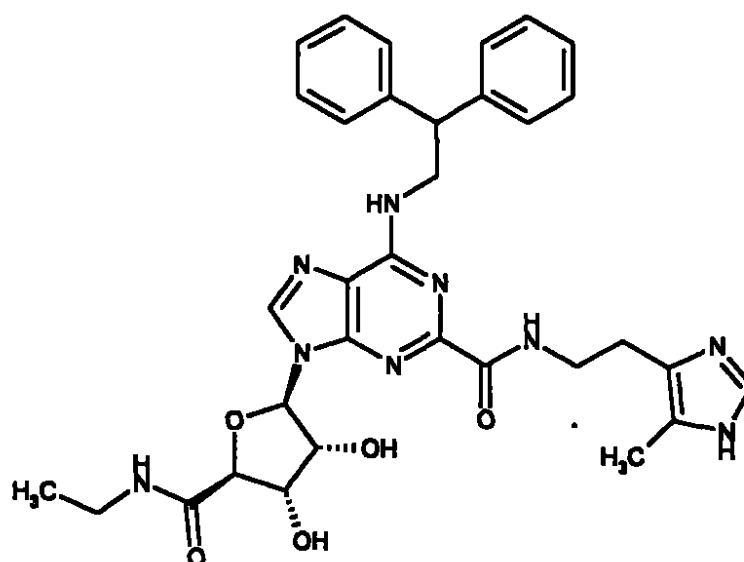
$[\text{MH}^-]$ 603

EJEMPLO 24

20 6 - [(2,2-Difeniletíl)amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N -
[2 - (5-metil-1H-imidazol-4-il)etil] - 9H-purina-2-carboxamida

25

- 74 -



10

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD)

δ : 8,20 (1H, s), 7,40-7,10 (11H, m), 6,10 (1H, d), 4,90-4,70 (1H, m), 4,55-4,25 (5H, m), 3,70-3,55 (2H, m), 3,45-3,20 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,25-2,05 (3H, m), 1,10 (1H, t).

15 $[\text{MH}^+]$ 640EJEMPLO 25

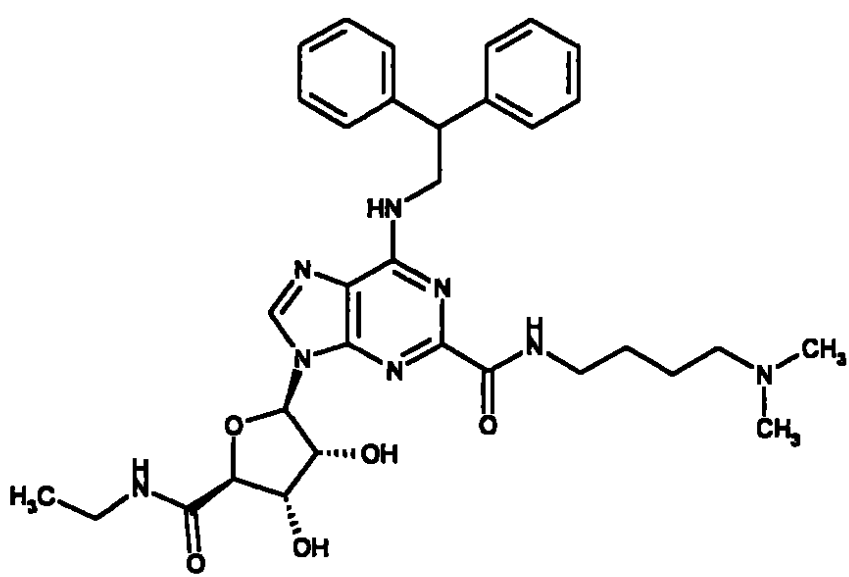
N-[4-(Dimetilamino)butil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-
{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-
 20 dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9H-purina-2-carboxamida

25

192 9/1

-75-

5



10

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ

δ: 8,60-4,50 (1H, m), 8,20-8,10 (1H, m), 7,35-7,25 (10H, m),
6,80-6,60 (1H, m), 6,10-5,90 (1H, m), 4,45-4,20 (4H, m),
3,70-3,50 (1H, m), 3,45-3,20 (3H, m), 2,60-2,35 (1H, m),
2,30-2,10 (9H, m), 1,80-1,50 (6H, m), 1,15-1,00 (3H, m).

15

[MH⁻] 631, [MNa⁺] 653

EJEMPLO 26

6-[(2,2-Difeniletíl)aminol-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-
[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-9H-purina-2-carboxamida

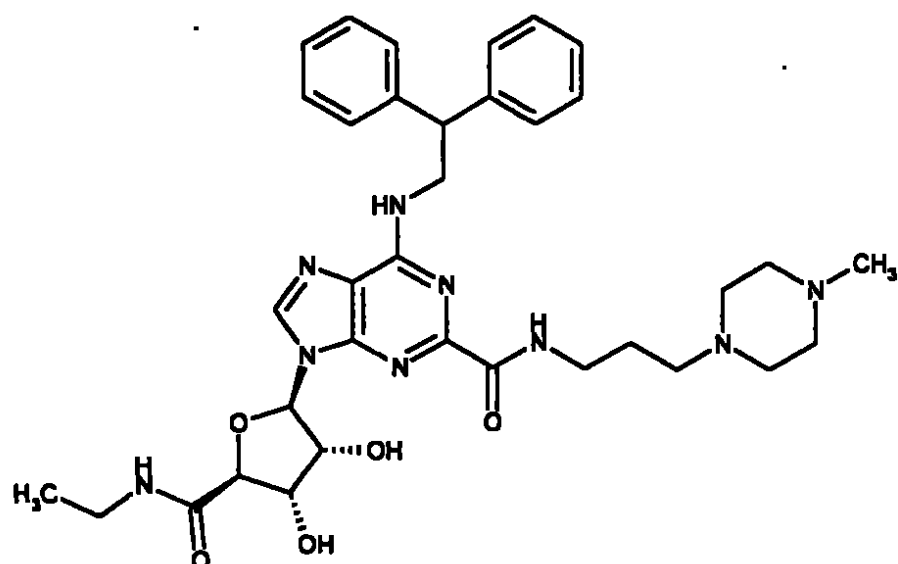
20

25

193 072

-76-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,90-8,70 (1H, m), 8,35-8,20 (1H, m), 7,70-7,40 (2H, m),
7,40-7,25 (10H, m), 7,00-6,85 (1H, m), 6,10-5,90 (1H, m),
5,20-5,00 (2H, m), 4,65-4,50 (1H, m), 4,45-4,20 (4H, m),
15 3,60-3,30 (4H, m), 2,55-2,30 (8H, m), 2,30-2,15 (3H, m),
1,90-1,85 (2H, m), 1,30-1,10 (3H, m).

$[\text{MH}^-]$ 672

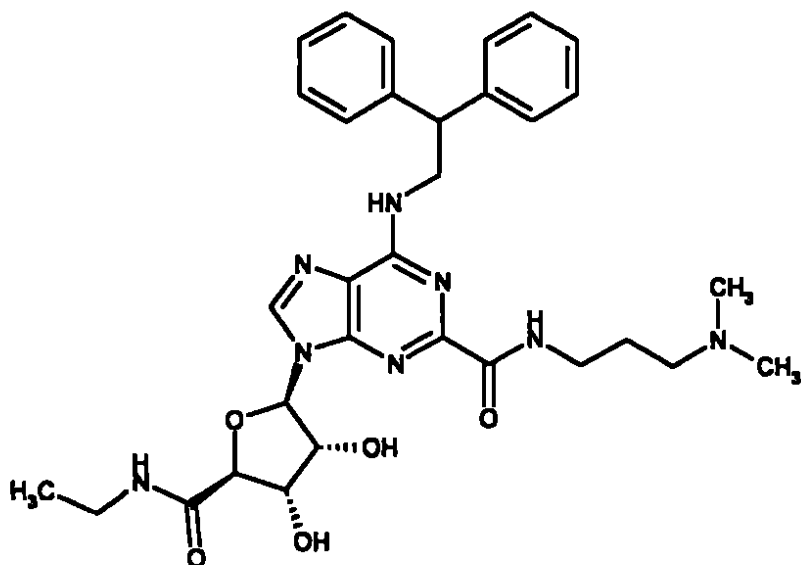
EJEMPLO 27

20 N-[3-(Dimetilamino)propil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil]-9H-purina-2-carboxamida

25

-77-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,90-8,70 (1H, m), 7,60-7,45 (1H, m), 7,45-7,25 (10H, m),
 7,00-6,90 (1H, m), 6,00-5,90 (1H, m), 5,20-5,00 (2H, m),
 4,65-4,50 (1H, m), 4,45-4,20 (4H, m), 3,60-3,45 (2H, m),
 15 3,45-3,30 (2H, m), 2,45-2,30 (2H, m), 2,15-2,00 (6H, m),
 1,85-1,70 (2H, m), 1,25-1,10 (3H, m).

$[\text{MH}^-]$ 617, $[\text{MNa}^+]$ 639

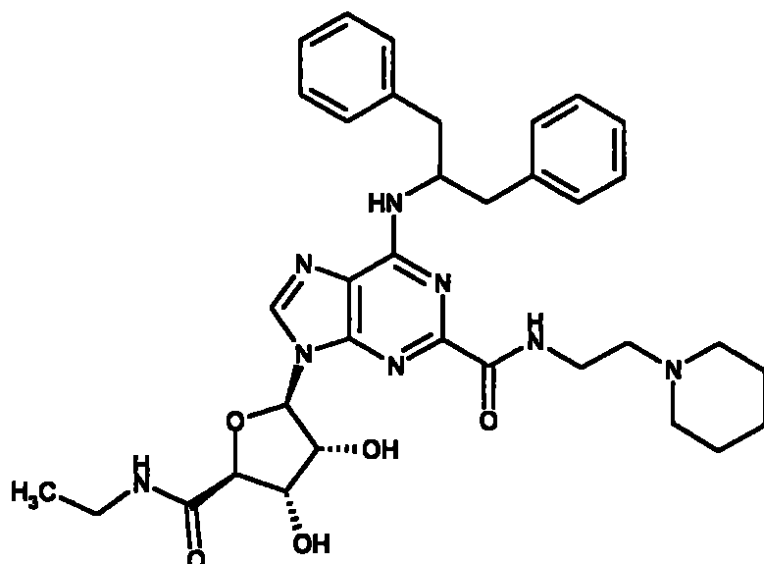
EJEMPLO 28

20 6-[(1-Bencil-2-feniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

25

ps 22

-78-



5

10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,40 (1H, s), 7,30-7,25 (4H, m), 7,20-7,10 (4H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 6,05-6,00 (1H, m), 5,10-5,00 (1H, m), 4,40 (1H, s), 4,40-4,30 (1H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 3,40-3,20 (2H, m),
15 3,10-3,00 (2H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 2,65-2,60 (2H, m), 2,60-2,50 (4H, m), 1,70-1,60 (4H, m), 1,55-1,45 (2H, m), 1,05 (3H, t).

$[\text{MH}^-]$ 657

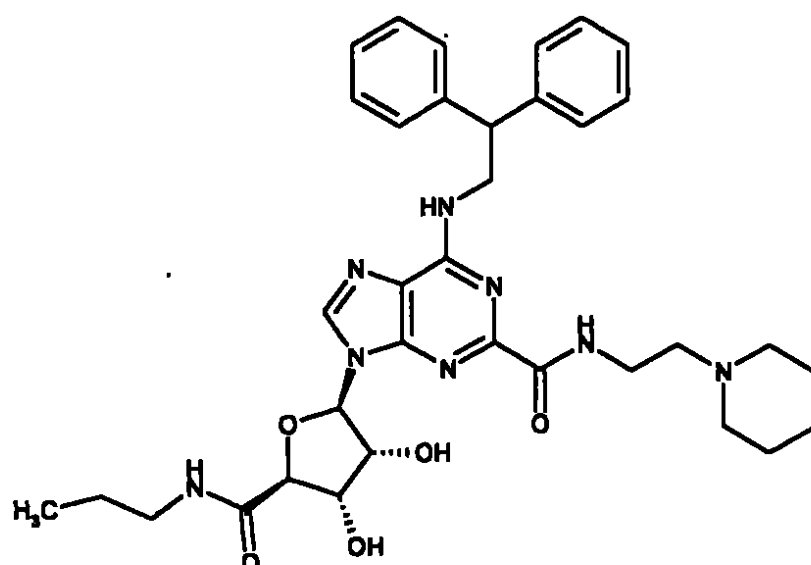
20 EJEMPLO 29

9-((2R,3R,4S,5S)-3,4-Dihidroxi-5-[(propilamino)carbonil]-tetrahidro-2-furanil)-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etíl]-9H-purina-2-carboxamida

25

106 27

-79-



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,75 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,35-7,15 (10H, m), 6,90 (1H, m), 6,10 (1H, m), 5,05 (1H, s), 4,55 (1H, s), 4,45-4,20 (4H, m), 3,60-3,40 (2H, m), 3,40-3,20 (2H, m), 2,70-2,50 (2H, m), 2,50-2,30 (4H, m), 1,65-1,50 (2H, m), 1,50-1,20 (6H, m), 0,95 (3H, m).

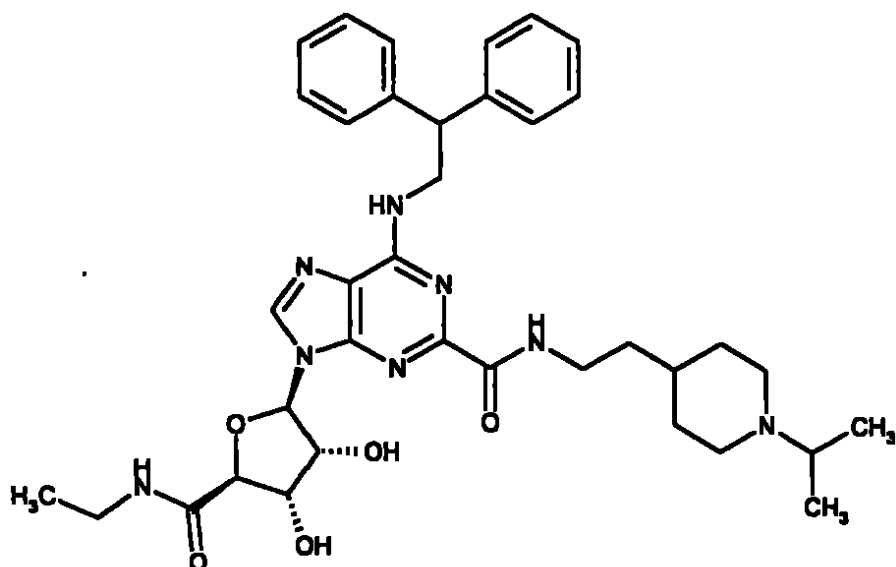
EJEMPLO 30

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(1-isopropil-4-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

197 207

-80-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,80-8,70 (1H, m), 8,15-8,05 (1H, m), 7,75-7,55 (1H, m),
7,50-7,40 (1H, m), 7,40-7,20 (10H, m), 7,00-6,90 (1H, m),
5,15-5,00 (2H, m), 4,60-4,50 (1H, m), 4,45-4,15 (4H, m),
15 3,55-3,30 (4H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,80-2,60 (1H, m),
2,10-1,95 (2H, m), 1,75-1,50 (4H, m), 1,40-1,15 (6H, m),
1,05-0,95 (6H, m).

EJEMPLO 31

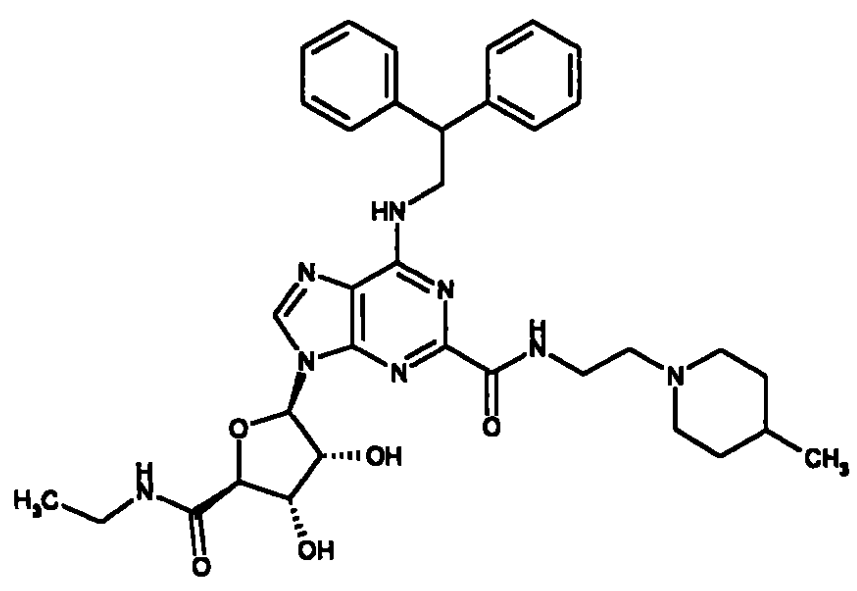
20 6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(4-metil-1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

25

198 ~~20~~

-81-

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,75 (1H, s), 8,60-8,50 (1H, m), 7,60-7,50 (1H, m), 7,40-7,20 (10H, m), 7,00-6,90 (1H, m), 6,00-5,90 (1H, m), 5,20-5,00 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,45-4,20 (4H, m), 3,60-3,35 (4H, m), 2,80-2,70 (2H, m), 2,60-2,50 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,55-1,40 (2H, m), 1,40-1,10 (5H, m), 1,10-0,95 (2H, m), 0,95-0,80 (3H, m).

15

$[\text{MH}^-]$ 657

20 EJEMPLO 32

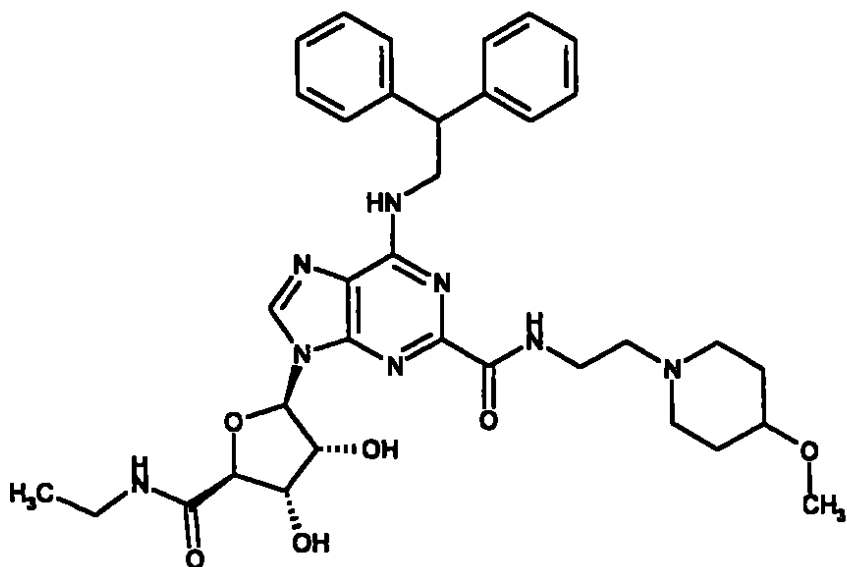
6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(4-metoxi-1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

25

199 202

- 82 -

5



10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,80 (1H, s), 8,65-8,55 (1H, m), 7,70-7,50 (2H, m), 7,40-7,20 (10H, m), 7,00-6,95 (1H, m), 6,00-5,90 (1H, m), 5,10 (2H, s), 4,55-4,50 (1H, m), 4,40-4,20 (4H, m), 3,55-3,35 (4H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 2,70-2,50 (4H, m), 2,25-2,15 (2H, m), 1,75-1,40 (5H, m), 1,25-1,20 (3H, t).

15

EJEMPLO 33

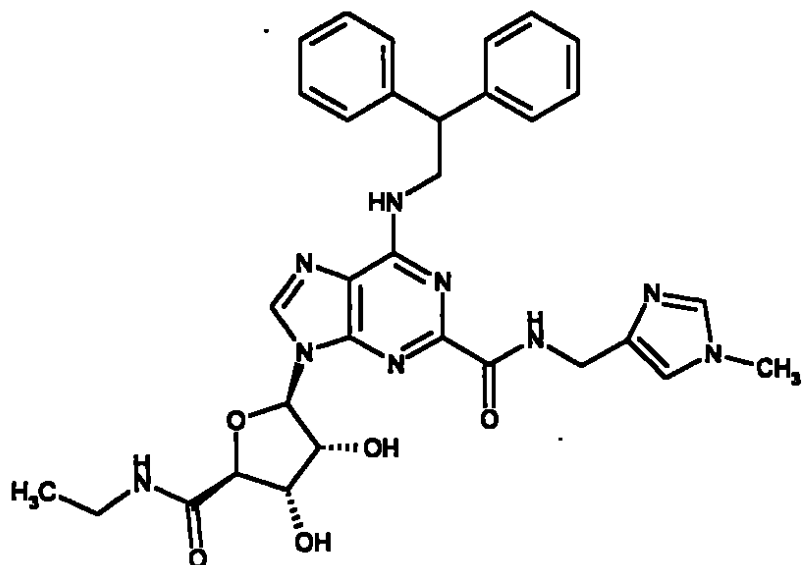
6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]-9H-purina-2-carboxamida

20

25

70/2

-83-



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ

δ : 8,75 (1H, s), 8,65-8,55 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,35-7,20 (10H, m), 6,95-6,90 (1H, m), 6,80 (1H, s), 5,05 (1H, s), 4,60-4,20 (6H, m), 3,60 (3H, s), 3,40-3,25 (2H, m), 1,20-1,10 (3H, t).

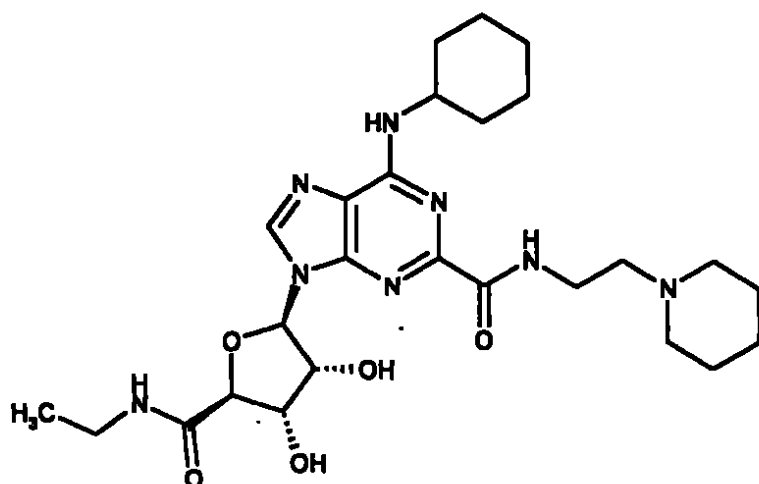
EJEMPLO 34

6-(Ciclohexilamino)-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

201 ~~202~~

-84-

5



10 Se sometió a carbonilación a 60°C y 345 kPa de presión
de monóxido de carbono durante 18 horas una solución de
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-(ciclohexilamino)-2-yodo-9*H*-purin-9-il]-*N*-
etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida (Preparación
31 (125 mg, 0,24 mmol), 2-(1-piperidinil)etilamina (0,14 ml,
15 0,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg,
0,024 mmol) en THF (5 ml). El disolvente se evaporó a presión
reducida y el residuo se purificó por cromatografía en
columna sobre gel de sílice eluyendo con
diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (95:5:1,
20 en volumen). Después de evaporar las fracciones apropiadas,
el residuo se trituyó con éter dietílico, se filtró y se secó
proporcionando el compuesto deseado como un polvo beige (77
mg, 58%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (1*H*, s), 6,15-6,10 (1*H*, m),
25 4,90-4,85 (1*H*, m), 4,50-4,30 (3*H*, m), 3,65-3,50 (2*H*, m),

202 202

-85-

3,45-3,25 (2H, m), 2,65-2,45 (6H, m), 2,10-2,00 (2H, m),
1,90-1,80 (2H, m), 1,75-1,30 (13H, m), 1,10-1,05 (3H, m).

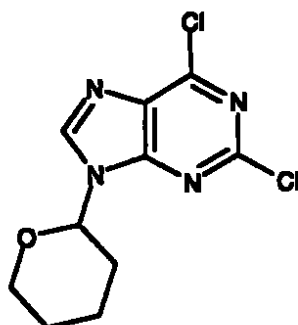
Las siguientes preparaciones describen la preparación
de ciertos intermedios usados en los ejemplos anteriores.

5

PREPARACIÓN 1

2,6-Dicloro-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina

10



Se disolvieron 2,6-dicloro-9H-purina (20 g, 0,11 mol)
15 y ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (0,2 g) en acetato
de etilo (300 ml), la mezcla se calentó hasta 50°C y se
añadió lentamente durante 30 minutos una solución de 2,3-
dihidropirano (12,6 ml, 0,14 mol) en acetato de etilo (50
ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura
20 ambiente, se añadió agua (100 ml) y el pH de la solución se
ajustó a 7 mediante la adición de una solución acuosa
saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó,
se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó
25 disolvente a presión reducida. El residuo se destiló

-86-

azeotrópicamente dos veces con pentano, proporcionando el compuesto del epígrafe ligeramente impuro como un sólido blanco (30,9 g).

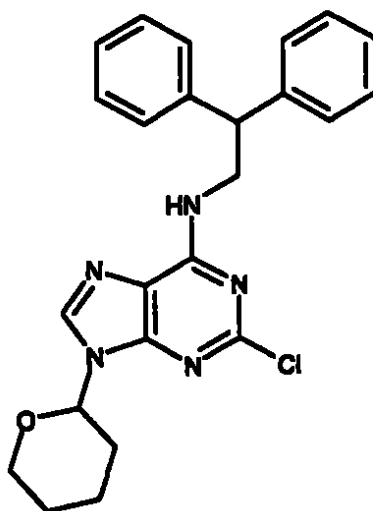
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (1H, s), 5,75 (1H, dd), 4,25-4,15 (1H, m), 3,85-3,70 (1H, m), 2,20-1,60 (6H, m).

PREPARACIÓN 2

2-Cloro-N-(2,2-difeniletíl)-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purin-6-amina

10

15



Se trató una solución de 2,6-dicloro-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina (Preparación 1) (30,9 g, 0,11 mol) en alcohol isopropílico (600 ml) con N-etil-N-isopropil-2-propanamina (47,5 ml, 0,27 mol) y 2,2-difeniletilamina (24,8 g, 0,13 mol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con acetato de

204
1/2

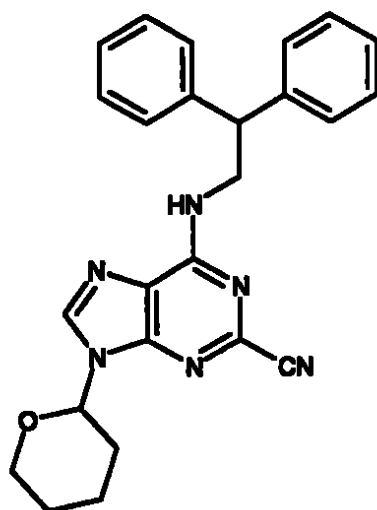
-87-

etilo. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de gradiente de acetato de etilo : hexano (40:60, en volumen), cambiando de forma gradual hasta acetato de etilo : hexano (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma (49,7 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,95-7,75 (1H, s ancho), 7,35-7,15 (10H, m), 5,80-5,70 (1H, s ancho), 5,65 (1H, d), 4,35 (1H, m), 4,30-4,18 (1H, s ancho), 4,10 (1H, d), 3,70 (1H, t), 2,05-1,95 (2H, m), 1,95-1,80 (1H, m), 1,80-1,55 (3H, m).

PREPARACIÓN 3

6-[(2,2-Difeniletil)aminol-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carbonitrilo



Se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6

-88-

horas una solución de 2-cloro-N-(2,2-difeniletíl)-9-tetrahidro-2H-píran-2-il-9H-purin-6-amina (Preparación 2) (1,0 g, 2,31 mmol), cianuro de cinc (0,162 g, 1,38 mmol), trietilamina (0,28 g, 2,77 mmol) y
5 tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,133 g, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución 2M de hidróxido sódico (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
10 evaporó a presión reducida. La mezcla resultante 1:1 de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-píran-2-il-9H-purina-2-carbonitrilo y 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 8) se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de
15 gradiente de acetato de etilo : hexano (40:60, en volumen), cambiando de forma gradual hasta acetato de etilo : hexano (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,4 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,40-7,20
20 (10H, m), 6,00-5,75 (1H, s ancho), 5,70 (1H, d), 4,40-4,20 (3H, m), 4,20-4,10 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 2,20-1,90 (3H, m), 1,90-1,60 (3H, m).

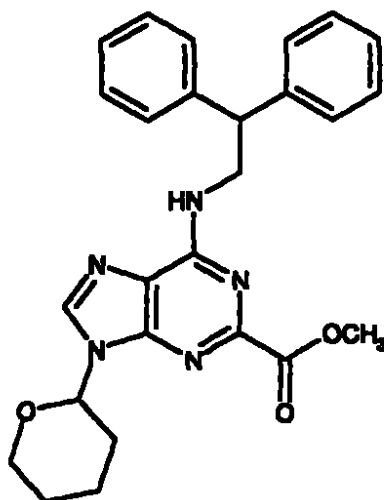
PREPARACIÓN 4

25 6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9-tetrahidro-2H-píran-2-il-9H-

26 27

purina-2-carboxilato de metilo

5



10

Se trató con metóxido sódico (0,14 g, 2,59 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 3) (1,00 g, 2,36 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. El análisis por TLC (Cromatografía en Capa Fina) mostró que todavía había presente parte del material de partida y por tanto se añadió más metóxido sódico (64 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) al residuo y se ajustó el pH a 4 mediante la adición de ácido acético (1 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que todavía había presente parte del material

107 7/2

-90-

de partida y por tanto se añadió más ácido acético (0,5 ml) y el calentamiento a reflujo continuó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada
5 de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol (98,5 : 1,5, en
10 volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe (521 mg).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (1H, s ancho), 7,37-7,18 (10H, m), 5,84 (2H, m), 4,40 (3H, m), 4,14 (1H, d), 4,00 (3H, s), 3,78 (1H, t), 2,17-1,60 (6H, m).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 458, [MNa⁺] 480.

15

PREPARACIÓN 5

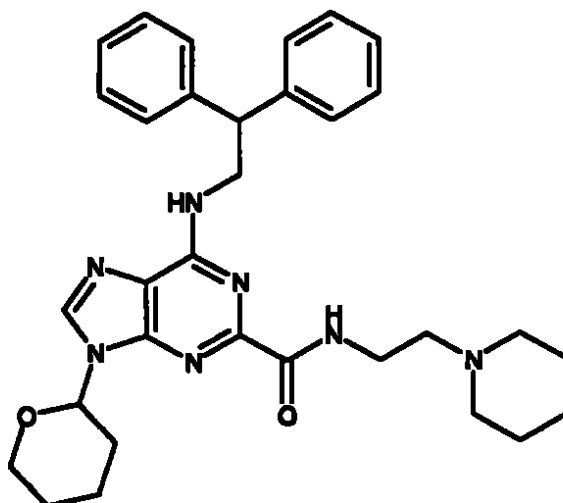
6-[(2,2-Difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carboxamida

20

25

-91-

5



10 Se calentaron conjuntamente a 130°C durante 2 horas 6-
[(2,2-difeniletil)amino]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-
purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 4) (100 mg, 0,22
mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (0,31 ml, 2,19 mmol). La
amina en exceso se eliminó a presión reducida y el residuo
15 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice,
eluyendo con diclorometano:metanol (95:5 en volumen)
proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma
amarilla (104 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,43 (1H, m ancho), 8,00
20 (1H, s ancho), 7,17-7,36 (10H, m), 5,94 (1H, d), 5,80 (1H,
m ancho), 4,37 (3H, m), 4,33 (1H, d), 3,78 (1H, t), 3,57 (2H,
m), 2,55 (2H, m), 2,40 (4H, m ancho), 1,65-2,17 (6H, m),
1,26-1,33 (6H, m ancho).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 554.

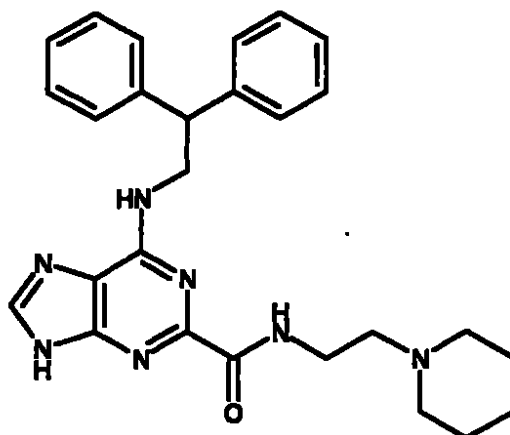
25

PREPARACIÓN 6

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-
purina-2-carboxamida

5

10



Se trató con ácido clorhídrico (2M, 0,9 ml) una solución de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-tetrahidro-2H-piran-2-il-9H-purina-2-carboxamida (Preparación 15 5) (420 mg, 0,76 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, tiempo después del cual se formó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y 20 amoníaco acuoso al 10% en peso por volumen. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (319 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,57 (1H, m ancho), 8,30 (1H, 25 s), 7,40-7,20 (10H, m), 5,93 (1H, s ancho), 4,39 (3H, m),

-93-

3,62 (2H, m), 2,56 (2H, t), 2,40 (4H, m ancho), 1,47-1,24 (6H, m ancho).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 470, [MNa⁺] 492.

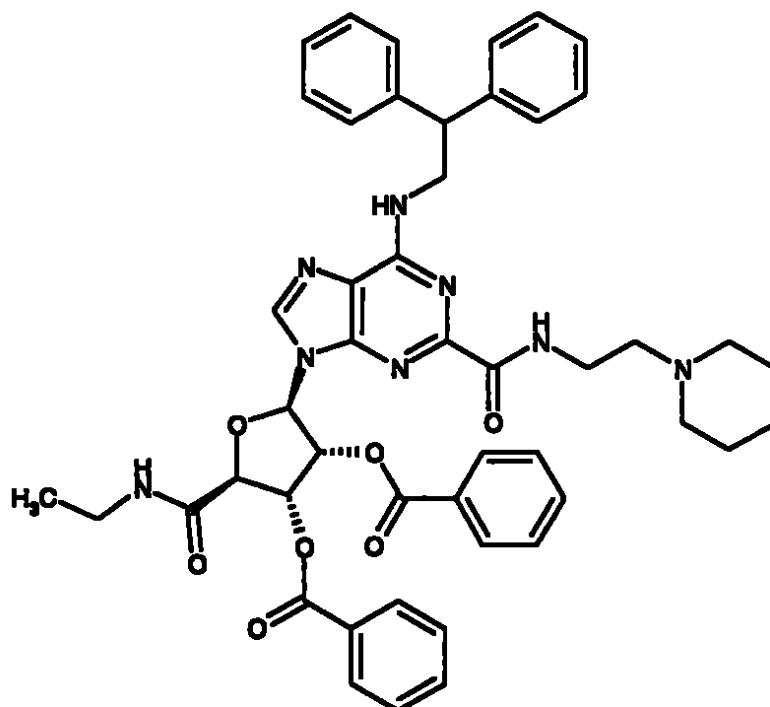
5 PREPARACIÓN 7

Benzoato de (2R,3R,4R,5S)-4-(benzoiloxi)-2-[6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-([2-(1-piperidinil)etil]amino)carbonil]-9H-purin-9-il]-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

10

15

20



25 Se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,21 ml, 0,85 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida (Preparación 6) (100 mg, 0,21 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (2 ml). La mezcla

se calentó a reflujo durante 90 minutos. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con una solución de benzoato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)- y (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 15 (111 mg, 0,25 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,05 ml, 0,30 mmol). La solución resultante se calentó entonces a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El análisis por TLC
10 mostró que todavía quedaba algo de material de partida y por tanto se añadió más trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,05 ml, 0,30 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. De nuevo el análisis por TLC mostró que todavía quedaba algo de material de partida y por tanto se
15 añadió más trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,025 ml, 0,15 mmol) y se continuó calentando durante otra hora más. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se
20 separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (90:10 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma (109 mg).

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (1H, m ancho), 8,06 (3H,

212 279

-95-

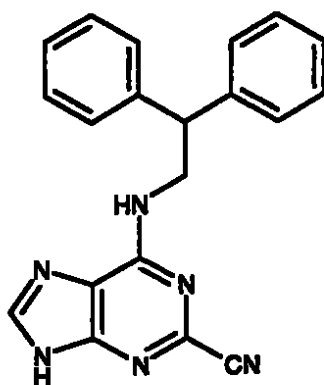
d), 7,93 (2H, d), 7,69-7,18 (15H, m), 6,44 (1H, d), 6,23 (2H, m ancho), 5,91 (1H, m ancho), 4,92 (1H, d), 4,37 (3H, m), 3,53 (4H, m), 2,60 (2H, m ancho), 2,44 (4H, m ancho), 1,40 (6H, m), 1,13 (3H, t).

5 LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 851.

PREPARACIÓN 8

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo

10



15

Se trató con ácido clorhídrico acuoso 2M (50 ml) una solución de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 3) (17 g, 40,1 mmol) en etanol (850 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida. El residuo se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y pentano y se secó proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (13,6 g).

20

25

23 22

-96-

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,30 (1H, s), 8,20-8,05 (1H, s ancho), 7,40-7,10 (10H, m), 4,60-4,40 (1,4H, m), 4,20-4,00 (1,6H, m).

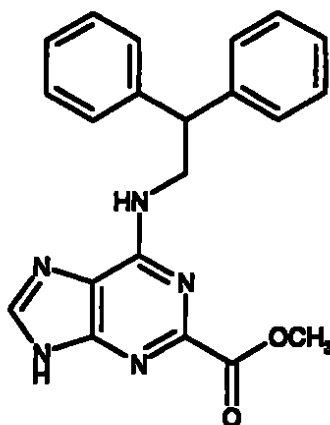
LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 341.

5

PREPARACIÓN 9

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo

10



15

Se calentó a reflujo durante 24 horas una solución de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 8) (5,0 g, 14,7 mmol) y metóxido sódico (4,0 g, 74,1 mmol) en metanol (300 ml). Se añadió entonces más metóxido sódico (2,0 g, 37 mmol) y metanol (100 ml) y se continuó calentando durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (375 ml), se añadió ácido clorhídrico 2M (125 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El

20

25

14/2

-97-

tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y se ajustó el pH de la suspensión a 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se añadió entonces acetato de etilo (100 ml) y el sólido blanco formado esencialmente por el producto deseado se filtró, se lavó con un poco de agua y luego con acetato de etilo y se secó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de gradiente de diclorometano : metanol (90:10, en volumen), cambiando de forma gradual hasta diclorometano : metanol (75:25, en volumen) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,25 g). La evaporación del filtrado de acetato de etilo proporcionó 2,6 g del material de partida.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,40 (1H, s ancho), 8,05 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,30-7,20 (10H, m), 4,80 (2H, m), 4,75 (1H, m), 3,80 (3H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 375.

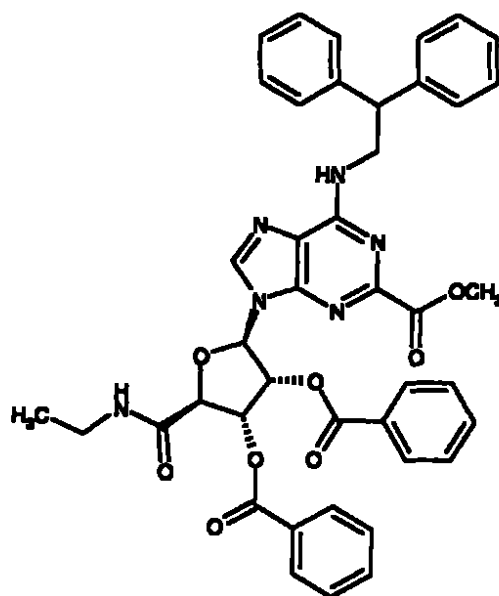
PREPARACIÓN 10

20 9-((2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-[(etilamino)-carbonil]tetrahidro-2-furanil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo

25 2

-98-

5



10

Se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,7 ml, 6,95 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (440 mg, 1,18 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con una solución de benzoato de (2S,3R,4R)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 15) (620 mg, 1,4 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,26 ml, 1,42 mmol). La solución resultante se calentó entonces a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de

20

25

216 2

-99-

bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (5:1 en volumen) y luego con diclorometano:acetato de etilo (1:1 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma (540 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (3H, m), 7,80 (2H, d), 7,60 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,35-7,20 (16H, m), 6,40 (1H, m), 6,20 (2H, m), 5,90 (1H, m), 4,90 (1H, d), 4,40 (3H, m), 4,00 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,35 (1H, m), 1,15 (3H, t).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNa}^+]$ 777.

PREPARACIÓN 11

15 6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-{(2R,3R,4S,5S)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanil}-9H-purina-2-carboxilato de metilo

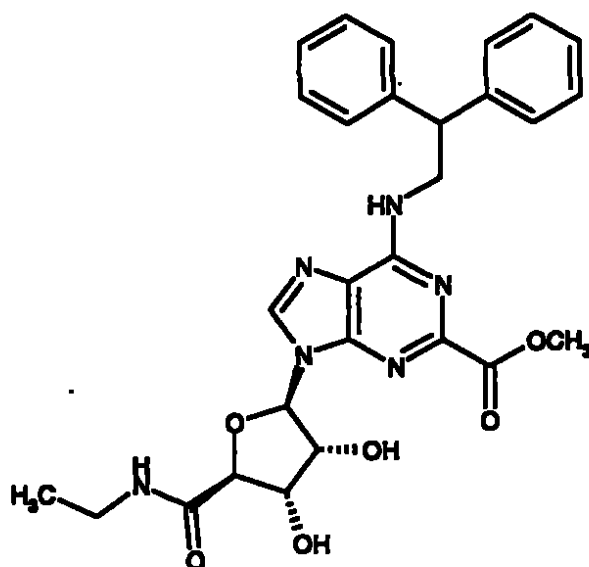
20

25

217 22

-100-

5



10

Se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas una solución de 9-[(2R,3R,4R,5S)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 10) (3,4 g, 4,5 mmol) y carbonato sódico (50 mg) en metanol seco (60 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en una mezcla de diclorometano:metanol (95:5 en volumen, 60 ml). Las sales inorgánicas se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trituroó con éter, se eliminó por filtración y se secó proporcionando el compuesto deseado como un sólido blanco (2,4 g).

RMN de ^1H (400 MHz, d_4 -DMSO) δ : 8,60 (1H, m), 8,15 (2H, s ancho), 7,40-7,15 (10H, m), 6,00 (1H, m ancho), 5,60 (1H, s ancho), 5,50 (1H, s ancho), 4,60-4,40 (3H, m), 4,30 (1H, s),

25

218 2/2

-101-

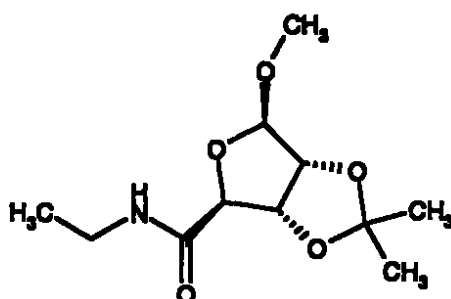
4,10-4,05 (2H, m), 4,00-3,80 (3H, m), 3,20 (2H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 547.

5 PREPARACIÓN 12

(3aR, 4S, 6R, 6aR) - N - Etil - 6 - metoxi - 2, 2 - dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida

10



Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (14,0 ml, 160
15 mmol) a una solución agitada de ácido (3aR,4S,6R,6aR)-6-
metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-
carboxílico (J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5168) (23,30 g, 107
mmol) en diclorometano anhidro (120 ml) y N,N-
dimetilformamida (2 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura
20 ambiente durante 3 horas hasta que cesó el desprendimiento
de gas. El análisis por TLC mostró que quedaba parte del
material de partida y por tanto se añadió más N,N-
dimetilformamida (2 gotas) y se continuó agitando durante 1
hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el
25 residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano anhidro

719 722

-102-

(dos veces). El residuo se disolvió entonces en diclorometano anhidro (200 ml) y la solución se trató gota a gota con etilamina (2M en tetrahidrofurano, 140 ml, 280 mmol). Esta solución se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se
5 añadió éter dietílico (250 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de diclorometano:acetato de etilo (100:0
10 en volumen) cambiando gradualmente hasta diclorometano:acetato de etilo (44:66 en volumen), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (24,70 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,53 (1H, m ancho), 5,12 (1H, dd), 5,07 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 3,46 (3H, s),
15 3,32 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,15 (3H, t).

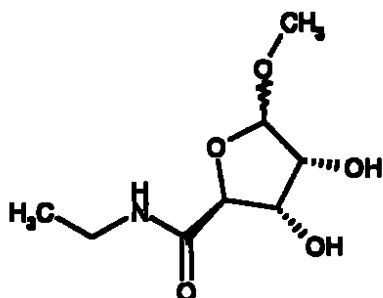
LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 246.

PREPARACIÓN 13

20 (2S,3S,4R,5R) - y (2S,3S,4R,5S) -N-Etil-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahydro-2-furanocarboxamida

20 227

-103-



5

Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución de (3 a R, 4 S, 6 R, 6 a R) - N - etil - 6 - metoxi - 2, 2 - dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida
10 (Preparación 12) (24,60 g, 100 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,50 g, 10 mmol) en metanol (500 ml). El análisis de RMN mostró que todavía quedaba algo de material de partida. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y se calentó a
15 reflujo durante 8 horas. El análisis por RMN mostró que todavía quedaba algo de material de partida y por tanto el disolvente se eliminó a presión reducida una vez más. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. El
20 disolvente se eliminó entonces a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con diclorometano proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite (20,50 g).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,58 (1H, m ancho), 4,99 (0,25H, d), 4,94 (0,75H, d), 4,46 (0,25H, d), 4,37 (1,5H, m), 4,24
25

822
u

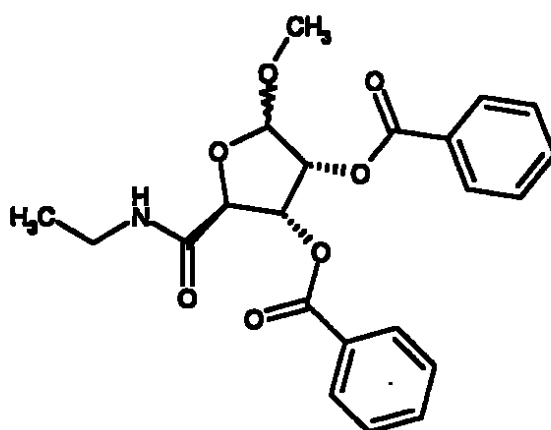
-104-

(0,25H, dd), 4,05 (1H, m), 3,52 (0,75H, s), 3,47 (2,25H, s),
3,30 (2H, m), 1,16 (3H, m).

PREPARACIÓN 14

5 Benzoato de (2S,3R,4R,5S) - y (2R,3R,4R,5S) -4-(benzoiloxi)-5-
[(etilamino)carbonyl]-2-metoxitetrahydro-3-furanilo

10



15 Se añadió lentamente una solución de cloruro de benzoílo
(30,0 ml, 259 mmol) en diclorometano (100 ml) a una solución
de (2S,3S,4R,5R) - y (2S,3S,4R,5S) -N-etil-3,4-dihidroxi-5-
metoxitetrahydro-2-furanocarboxamida (Preparación 13) (20,50
g, 100 mmol) y piridina (33,0 ml, 409 mmol) en diclorometano
20 (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura
ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión
reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico y
ácido clorhídrico (1M, 300 ml). Las capas se separaron y la
capa acuosa se volvió a extraer con éter dietílico. Las
25 capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con

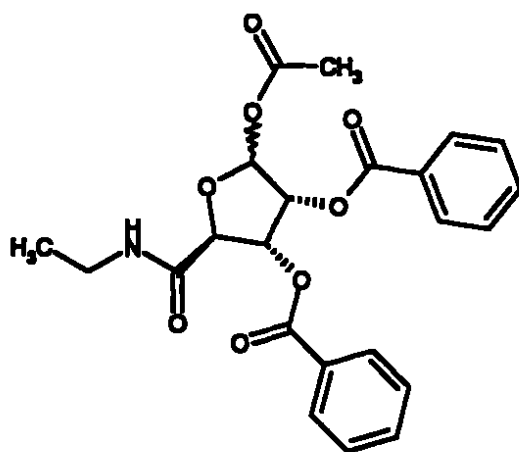
222 102

agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de 5 diclorometano:éter dietílico (95:5 en volumen) cambiando gradualmente hasta diclorometano:éter dietílico (80:20 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite y como una mezcla de los anómeros α y β (37,0 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16 (0,5H, d), 7,95 (1,5H, d), 7,88 (1,5H, d), 7,81 (0,5H, d), 7,66-7,25 (6H, m), 6,65 (1H, m ancho), 5,88 (1H, m), 5,60 (0,75H, dd), 5,46 (0,25H, d), 5,23 (0,75H, d), 5,17 (0,25H, t), 4,80 (1H, m), 3,59 (2,25H, s), 3,49 (0,75H, s), 3,39 (2H, m), 1,23 (3H, t).

15 PREPARACIÓN 15

Benzoato de (2S,3R,4R,5R)- y (2S,3R,4R,5S)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo



Se enfrió hasta -10°C y se trató gota a gota con ácido clorhídrico (12N, 7,0 ml, 132 mmol) una solución de benzoato de (2S,3R,4R,5S)- y (2R,3R,4R,5S)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-metoxitetrahidro-3-furanilo (Preparación 14) (37,0 g, 89,6 mmol) en una mezcla de ácido acético (330 ml, 5,77 mol) y anhídrido acético (67 ml, 709 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, tiempo durante el que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla hasta 0°C , se diluyó con agua (1000 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de éter dietílico:pentano (66:44 en volumen) cambiando gradualmente hasta éter dietílico:pentano (100:0 en volumen). El residuo se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de diclorometano:éter dietílico (95:5 en volumen) cambiando gradualmente hasta diclorometano:éter dietílico (90:10 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una mezcla de los anómeros α y β (15,40 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (0,8H, d), 7,97 (1,2 H, d),

224 27

-107-

7,92 (1,2H, d), 7,79 (0,8H, d), 7,65-7,24 (6H, m), 6,73 (0,4H, d), 6,62 (0,4H, m ancho), 6,46 (0,6H, m ancho), 6,42 (0,6H, d), 6,07 (0,4H, dd), 5,95 (0,6H, t), 5,72 (0,6H, d), 5,44 (0,4H, t), 4,94 (0,4H, d), 4,86 (0,6H, d), 3,36 (2H, m), 5 2,17 (1,8H, s), 2,10 (1,2H, s), 1,20 (3H, m).

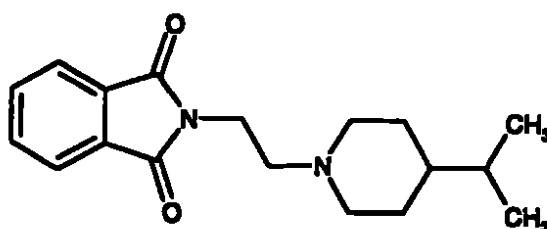
El benzoato de (2S,3R,4R,5R)- y (2S,3R,4R,5S)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(propilamino)-carbonil]tetrahidro-3-furanilo se preparó de una forma similar.

10

PREPARACIÓN 16

2-[2-(4-Isopropil-1-piperidinil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

15



Se trató con carbonato potásico (5,9 g, 45,4 mmol) una 20 solución de 4-isopropilpiperidina (3,3 g, 20,2 mmol) y 2-bromoetilftalimida (5,4 g, 21,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se calentó a reflujo durante 2,5 horas y luego se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre 25 acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica

76 2

-108-

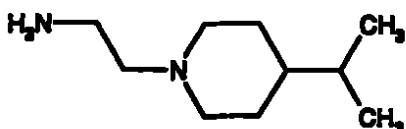
se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó evaporando a presión reducida. El aceite resultante se purificó por
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradiente de diclorometano : éter dietílico (50:50, en volumen) cambiando hasta éter dietílico puro y proporcionando el compuesto del epígrafe (3,3 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (2H, m), 7,70 (2H, m),
10 3,80 (2H, t), 3,00 (2H, m), 2,60 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,20 (2H, qd), 0,95 (1H, m), 0,80 (6H, d).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^-]$ 301.

15 PREPARACIÓN 17

2-(4-Isopropil-1-piperidinil)etilamina



20 Se calentó a reflujo durante tres horas una solución de 2-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (Preparación 16) (3,2 g, 10,6 mmol) en una solución al 33% de metilamina en etanol (60 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió más etanol (60 ml) y se eliminó
25 de nuevo el disolvente a presión reducida. El residuo se

ms Z

-109-

suspendió en diclorometano (100 ml) y el sólido se separó por filtración y se lavó con más diclorometano (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 5 diclorometano : metanol : solución acuosa concentrada de amoníaco (90:10:1, en volumen), proporcionando un aceite incoloro. La destilación con un condensador de bolas (150-160°C, 30 mmHg) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,0 g).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,90 (2H, m), 2,80 (2H, t), 2,40 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,30-1,20 (4H, m), 1,00 (1H, m), 0,85 (6H, d).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 171.

15 PREPARACIÓN 18

Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-2-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

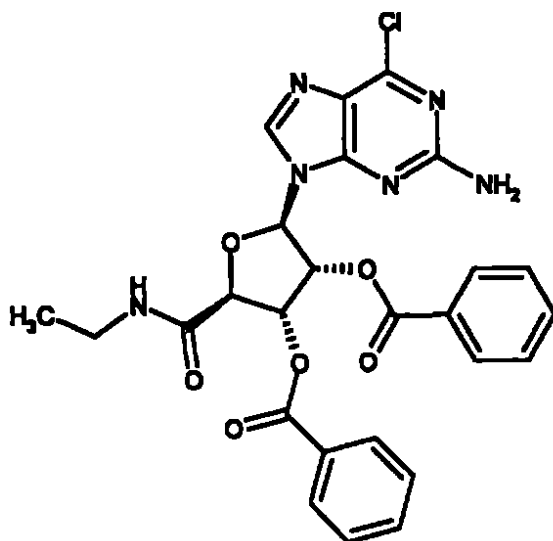
20

25

20 232

-110-

5



10

Se trató una suspensión de 2-amino-6-cloropurina (4,60 g, 27,13 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (230 ml) con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (20 ml, 81,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con una solución de benzoato de (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)- y (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 15) (14,39 mg, 32,6 mmol) en tolueno anhidro (230 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (20 ml, 108,5 mmol). La solución resultante se calentó entonces a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (350 ml) y luego salmuera (350 ml). La

228 1/2

-111-

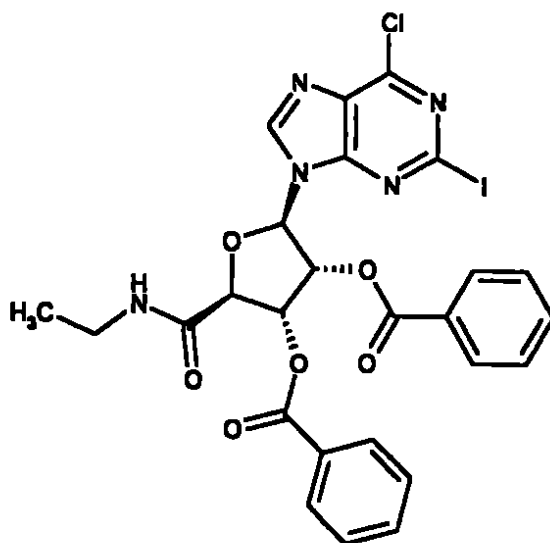
capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 en 5 volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma blanca (8,1 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10-7,95 (3H, m), 7,80 (2H, m), 7,50-7,30 (6H, m), 6,90 (1H, m), 6,40-6,20 (3H, m), 5,20 (2H, s ancho), 4,90 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 1,15 (3H, t).

LRMS: m/z ($[\text{MH}^-]$ 552.

PREPARACIÓN 19

Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo



Se añadió n-butil nitrilo (4,65 ml, 39,7 mmol) a una

29 2

-112-

suspensión de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-2-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-3-furanilo (Preparación 18) (8,10 g, 14,7 mmol), yodo (3,73 g, 14,7 mmol), yoduro de cobre(I) (6,16 g, 32,3 mmol) y diyodometano (12,55 ml, 155,8 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre solución acuosa de metabisulfito sódico (5%, 100 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se filtró a través de Arbacel, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1 en volumen) proporcionando el compuesto del epígrafe como una espuma amarilla (7,55 g, 78%).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,55 (1H, s), 8,05 (2H, m), 7,80 (2H, m), 7,65-7,30 (6H, m), 6,75 (1H, m), 6,50 (1H, m), 6,10-6,00 (2H, m), 4,90 (1H, m), 3,60-3,40 (2H, m), 1,25 (3H, t).

20

PREPARACIÓN 20

Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-{6-[(2-bencil-3-fenilpropil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

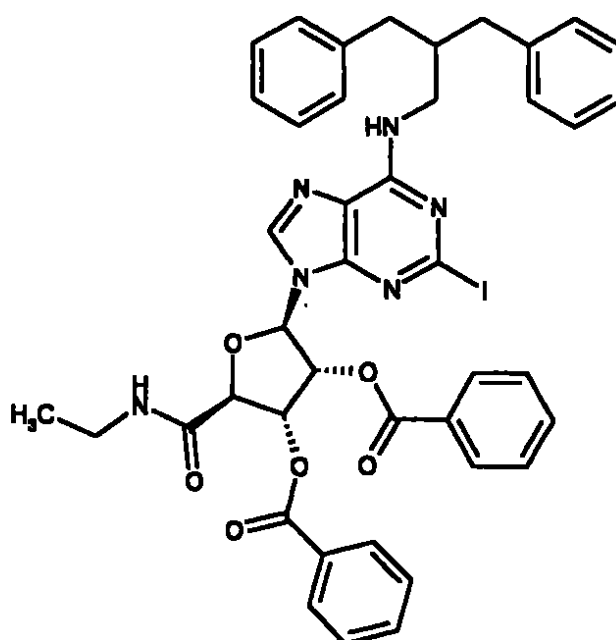
25

BO 2

-113-

5

10



Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas una
solución de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-
cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]-
15 tetrahidro-3-furanilo (Preparación 19) (0,25 g, 0,38 mmol)
y 2-bencil-3-fenilpropilamina (0,16 g, 0,76 mmol) en
isopropanol (10 ml). El disolvente se eliminó a presión
reducida y el residuo se purificó por cromatografía en
columna sobre gel de sílice, eluyendo con
20 diclorometano:metanol (99:1, en volumen), proporcionando el
compuesto del epígrafe como una espuma amarilla (0,26 g,
83%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (2H, m), 7,80 (3H, m),
7,60-7,40 (5H, m), 7,35-7,15 (9H, m), 6,25 (1H, m), 6,15-6,05
25 (2H, m), 5,75 (1H, s ancho), 4,90-4,80 (2H, m), 3,65 (1H, m),

131

-114-

3,50 (1H, m), 3,00-2,85 (4H, m), 1,20 (3H, t).

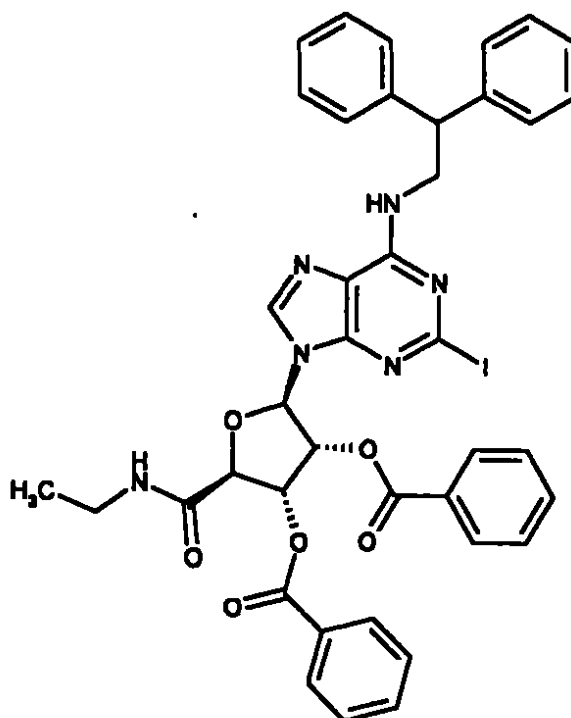
LRMS: m/z [MH⁺] 837.

PREPARACIÓN 21

5 Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-fenil)etil]amino}-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

10

15



20 Se preparó a partir del benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 19) y 2,2-bis(fenil)etilamina por el mismo procedimiento de la Preparación 20. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una
25 espuma amarilla.

B2 25

-115-

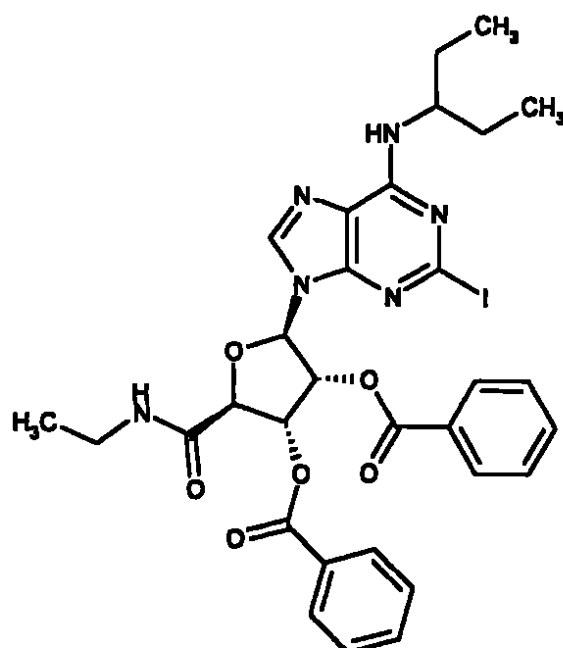
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (2H, m), 7,80 (3H, m), 7,60-7,40 (5H, m), 7,35-7,15 (9H, m), 6,25 (1H, m), 6,15-6,05 (2H, m), 5,75 (1H, s ancho), 4,90 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,25 (1H, s ancho), 3,65 (1H, m), 3,50 (1H, m), 1,25 (3H, t).

5 LRMS: m/z [MH^+] 823.

PREPARACIÓN 22

Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-[6-[(1-etilpropil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il]tetrahidro-3-furanilo

15



20

Se preparó a partir del benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 19) y 1-etilpropilamina por el mismo procedimiento de la

25

Preparación 20. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma amarilla.

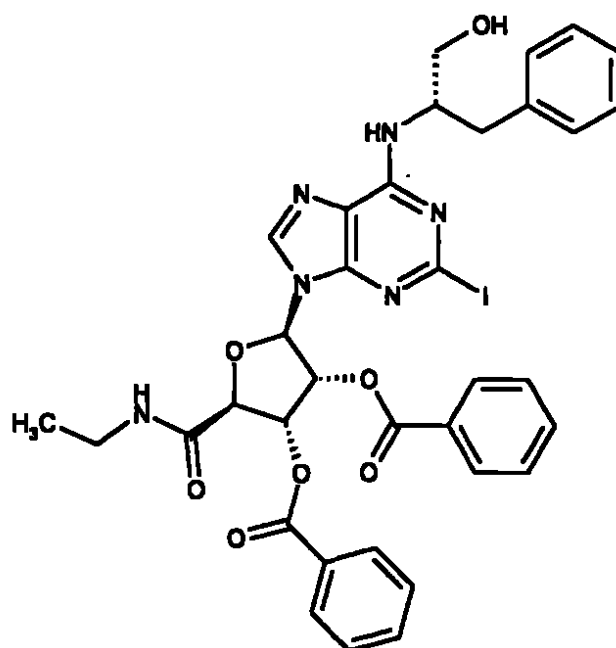
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10-8,00 (3H, m), 7,80 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,50-7,40 (3H, m), 7,30 (2H, m), 6,40 (1H, m), 5 6,15-6,05 (2H, m), 5,75 (1H, s ancho), 4,90 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,35 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,10 (2H, m), 1,25 (6H, t).

PREPARACIÓN 23

10 Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[(1S)-1-bencil-2-hidroxietilamino]-2-yodo-9H-purin-9-il})-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

15

20



Se preparó a partir del benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-
25 (benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-

234 / 2

-117-

[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 19) y (2S)-2-amino-3-fenil-1-propanol por el mismo procedimiento de la Preparación 20. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma amarilla.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,20 (1H, s), 8,05 (2H, d), 7,80 (2H, d), 7,60 (1H, m), 7,50-7,35 (4H, m), 7,30-7,20 (6H, m), 6,40 (1H, m), 6,30-6,10 (3H, m), 4,90 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,80 (1H, m), 4,25 (1H, s ancho), 3,55 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,10 (2H, m), 1,15 (3H, t).

10

PREPARACIÓN 24

Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-{6-[(9H-fluoren-9-ilmetil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilo

15

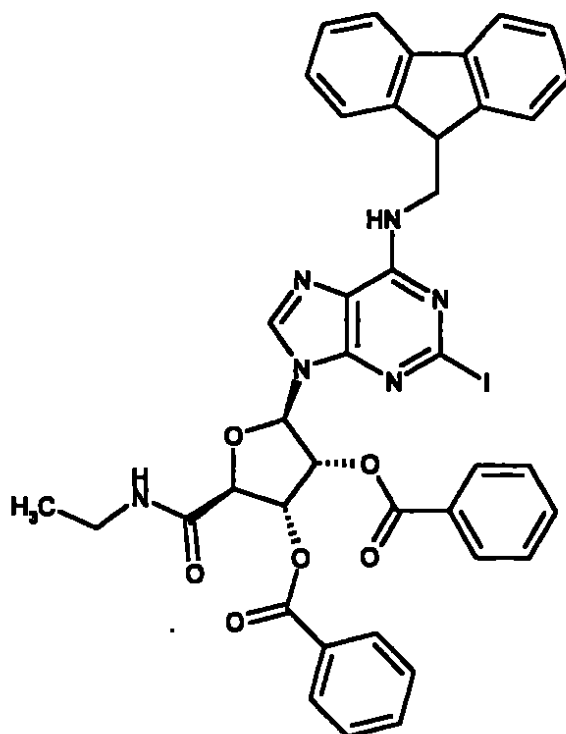
20

25

235 242

5

10



Se preparó a partir del benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-
15 (benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-
[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 19)
y 9H-fluoren-9-ilmetilamina por el mismo procedimiento de la
Preparación 20. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una
espuma amarilla.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (2H, m), 7,80 (4H, m),
7,70-7,25 (13H, m), 6,25 (1H, m), 6,15-6,05 (2H, m), 5,85
(1H, s ancho), 4,90 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,15 (1H, s
ancho), 3,65 (1H, m), 3,50 (1H, m), 1,25 (3H, t).

LRMS: m/z $[\text{MH}^+]$ 821.

25

2367
2

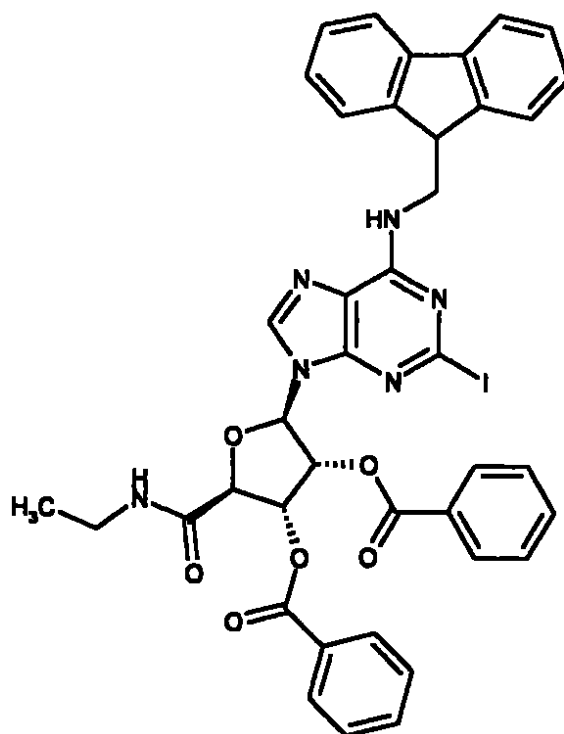
PREPARACIÓN 25

Benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-[6-(ciclohexilamino)-2-yodo-9H-purin-9-il]-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

5

10

15



Se preparó a partir del benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-
20 [(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 19) y ciclohexilamina por el mismo procedimiento de la Preparación 20. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma amarilla.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (2H, m), 7,80 (3H, m), 7,60
25 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 6,25 (1H, m),

237
247

-120-

6,15-6,05 (2H, m), 5,70 (1H, s ancho), 4,90 (1H, m), 4,15 (1H, s ancho), 3,65 (1H, m), 3,50 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,50-1,40 (2H, m), 1,30-1,20 (6H, m).
LRMS: m/z [MH⁺] 725.

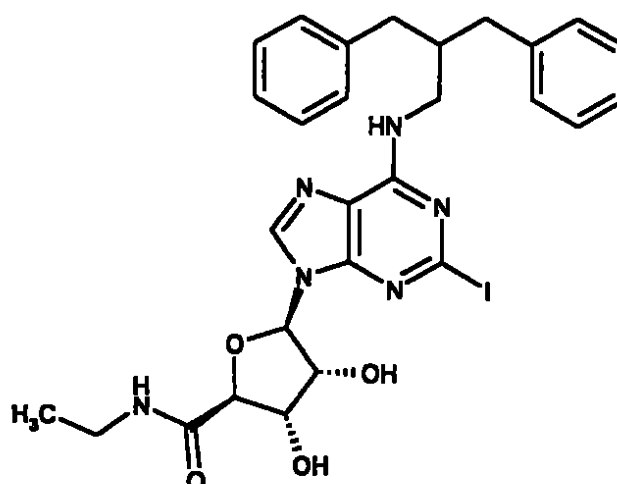
5

PREPARACIÓN 26

(2S,3S,4R,5R)-5-{6-[(2-Bencil-3-fenilpropil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-N-etil-3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanocarboxamida

10

15



Se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas una
20 solución de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-{6-
[(2-bencil-3-fenilpropil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-5-
[(etilamino)carbonil]tetrahydro-3-furanilo (Preparación 20)
(0,26 g, 0,31 mmol y carbonato sódico (33 mg, 0,3 mmol) en
metanol (5 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida
25 y el residuo se disolvió en diclorometano:metanol (99:1 en

volumen, 5 ml) y se filtró. El disolvente se evaporó de nuevo a presión reducida y el residuo se trituro con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo de color beige (0,17 g, 86%).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (1H, m), 7,30-7,10 (10H, m), 5,90 (1H, d) 4,70 (1H, m), 4,55-4,30 (2H, m), 3,55-3,40 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,00-2,90 (4H, m), 1,20 (3H, t).

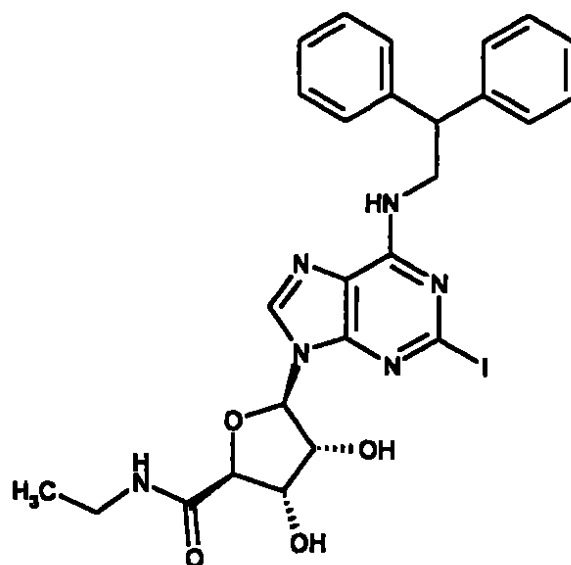
LRMS: m/z [MH^+] 629.

10 PREPARACIÓN 27

(2S,3S,4R,5R)-5-{6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-N-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida

15

20



Se preparó a partir de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-fenil)etil]amino}-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo

25

B9 2

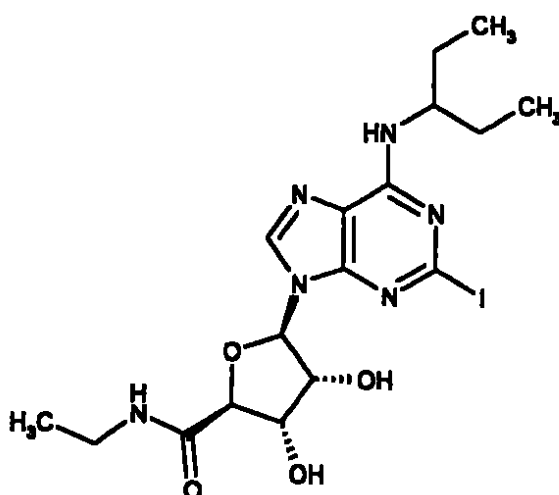
-122-

(Preparación 21) por el mismo procedimiento de la Preparación 26. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un polvo amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (1H, m), 7,35-7,15 (10H, m), 5,90 (1H, m), 4,75 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,20 (2H, m), 3,55-3,40 (2H, m), 1,20 (3H, t).
LRMS: m/z [MH^+] 615.

PREPARACIÓN 28

10 (2S,3S,4R,5R)-N-Etil-5-{6-[(1-etilpropil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidro-3-furanocarboxamida



20

Se preparó a partir de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-{6-[(1-etilpropil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilo (Preparación 22) por el mismo procedimiento de la Preparación 26. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un polvo

25

240 272

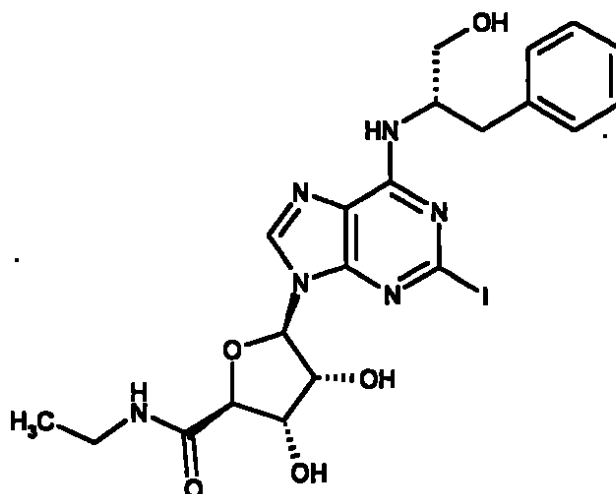
-123-

amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (1H, m), 7,75 (1H, s ancho), 5,95 (1H, d), 5,70 (1H, m), 5,15 (1H, s ancho), 4,80 (1H, m), 4,60-4,45 (3H, m), 3,50 (1H, m), 3,25 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,10 (3H, m), 0,90 (6H, t).

PREPARACIÓN 29

(2S,3S,4R,5R)-5-(6-{[(1S)-1-Bencil-2-hidroxi-etil]amino}-2-yodo-9H-purin-9-il)-N-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida



Se preparó a partir de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]amino}-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 23) por el mismo procedimiento de la Preparación 26. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un polvo amarillo.

241 ~~242~~

-124-

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (1H, s ancho), 7,50-7,10 (5H, m), 6,65 (1H, s ancho), 5,95 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,60-4,40 (2H, m), 3,70 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,10 (2H, m), 1,15 (3H, t).

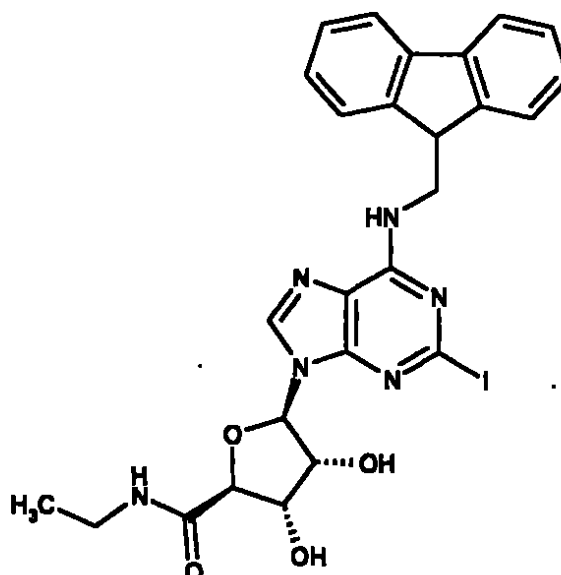
5

PREPARACIÓN 30

(2S,3S,4R,5R)-N-etil-5-{6-[(9H-fluoren-9-ylmetil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida

10

15



20

Se preparó a partir de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-2-{6-[(9H-fluoren-9-ylmetil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}tetrahidro-3-furanilo (Preparación 24) por el mismo procedimiento de la Preparación 26. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un polvo amarillo.

25

242 72

-125-

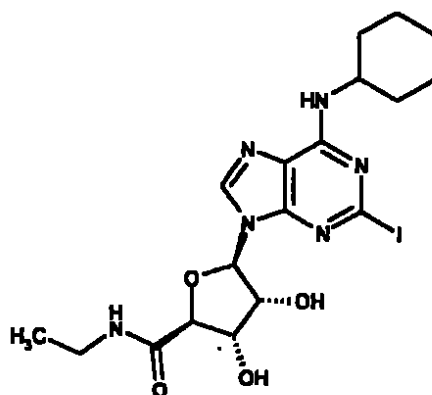
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (1H, s), 7,80 (2H, d), 7,65 (2H, m), 7,40-7,20 (4H, m), 5,90 (1H, d), 4,75 (1H, m), 4,40 (1H, s), 4,35 (2H, s ancho), 4,10 (2H, m), 3,45 (2H, m), 1,20 (3H, t).

5 LRMS: m/z [MH^+] 613.

PREPARACIÓN 31

(2S,3S,4R,5R)-5-[6-(ciclohexilamino)-2-yodo-9H-purin-9-il]-N-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida

10



15

Se preparó a partir de benzoato de (2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-[6-(ciclohexilamino)-2-yodo-9H-purin-9-il]-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 25) por el mismo procedimiento de la Preparación 26. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un polvo amarillo.

20

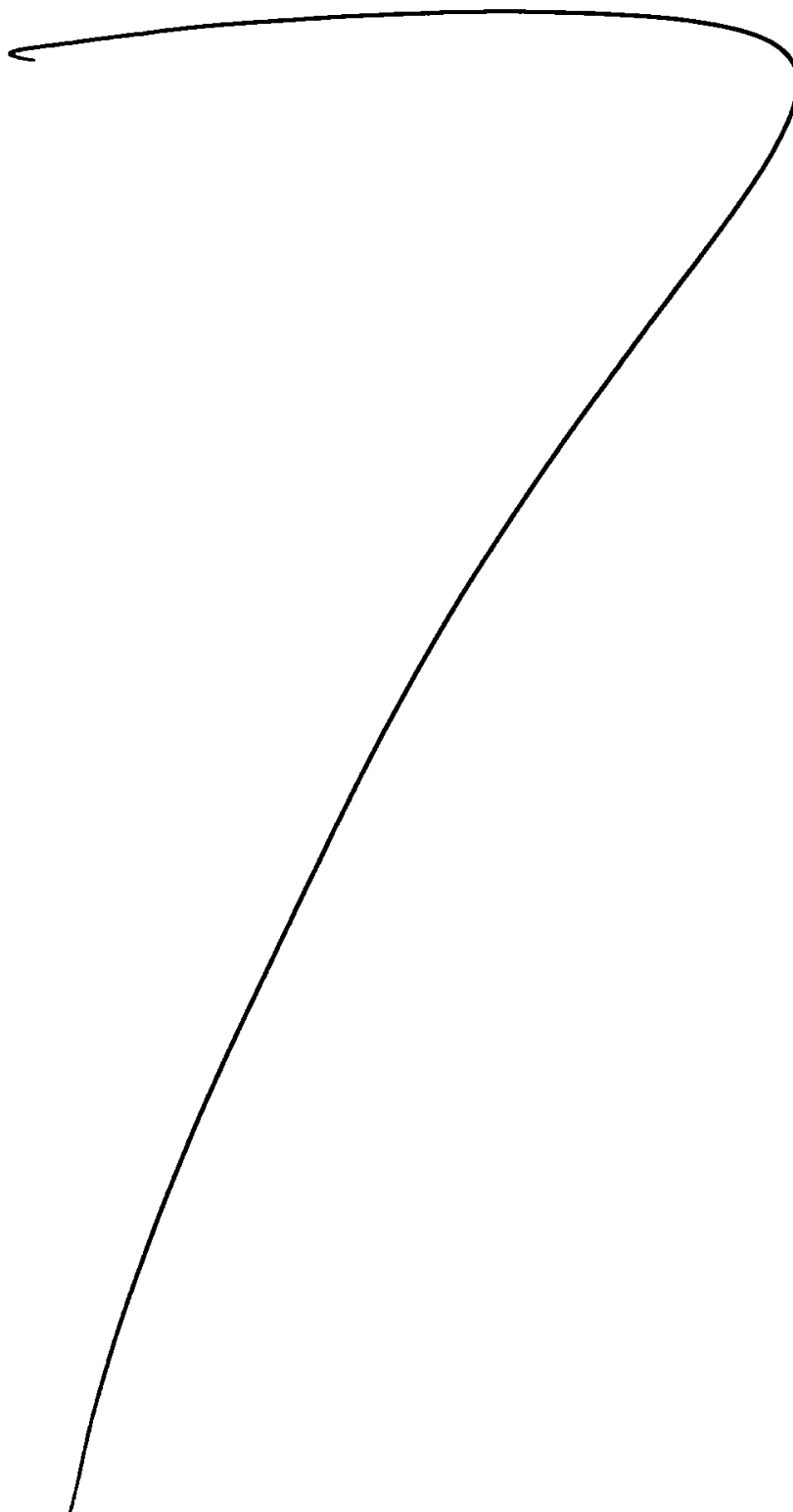
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,15 (1H, s), 5,90 (1H, d), 4,70 (1H, m), 4,40 (1H, s), 4,30 (1H, d), 4,05 (1H, s ancho), 3,50-3,40 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,50-1,20 (6H, m), 1,15 (3H, t).

25

243 ~~25~~

-126-

LRMS: m/z [MH⁺] 517.



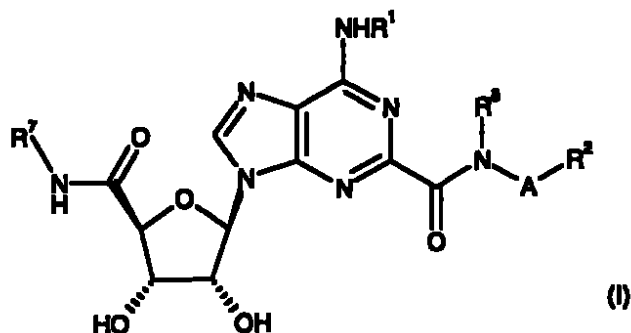
244/2

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

5



10

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, fluorenilo, fenilo y naftilo, estando dicho fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo o ciano;

A es un enlace o alquileno C₁-C₆;

20 R² es (i) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo o naftilo, estando dichos cicloalquilo C₃-C₇, fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, fenilo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆), alcanóilo C₂-C₃, halo, -OR³, ciano, 25 -COOR³, cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)ₘR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³,

245 37

-128-

- NR³COR⁴ o -NR³SO₂R⁴, con la condición de que cuando A es un enlace, R² no es hidrógeno,
- o (ii) cuando A es alquileo C₂-C₆, -NR³R³, -OR³, -COOR³, -OCOR⁴, -SO₂R⁴, -CN, -SO₂NR³R³, -NR³SO₂R⁴, -NR³COR⁴ o -CONR³R³,
- 5 o (iii) un heterociclo mono o bicíclico de 4 a 11 miembros unido por C que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre en el anillo, estando opcionalmente sustituido en C con oxo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆),
- 10 amino(alquilo C₁-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆), fluoro(alcanóilo C₂-C₃), halo, ciano, -OR⁵, R⁶, -COR⁵, -NR⁵R⁵, -COOR⁵, -S(O)_mR⁶, -SO₂NR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁶ o -NR⁵COR⁶ y opcionalmente sustituido en N con (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₂-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro-
- 15 (alcanóilo C₂-C₃), R⁶, -COR⁵, -COOR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁵R⁵ o -CONR⁵R⁵, o (iv) cuando A es alquileo C₂-C₆, azetidínico, pirrolidinico, morfolínico, tetrahidroisoquinolínico, piperidinico o piperazínico unido por N, estando cada uno opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₆, fenilo,
- 20 (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₁-C₆), fluoro(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆), alcanóilo C₂-C₃, halo, -OR³, ciano, -COOR³, cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)_mR⁴, -NR³R³, -SO₂NR³R³, -CONR³R³, -NR³COR⁴ o -NR³SO₂R⁴, y estando dicho piperazínico opcionalmente sustituido en N con alquilo C₁-C₆,
- 25 fenilo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), amino(alquilo C₂-C₆),

246 25

fluoro(alquilo C₁-C₆), alcanofilo C₂-C₃, -COOR⁴, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁴, -SO₂NR³R³ o -CONR³R³;

cada R³ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, fenilo o piridinilo;

5 R⁴ es alquilo C₁-C₆ o fenilo;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo o het;

R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo o het;
m es 0, 1 ó 2;

10 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, naftilo, azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo o het, estando dichos azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆;

15 R⁸ es H o alquilo C₁-C₆; y

"het", usado en las definiciones de R⁵, R⁶ y R⁷, significa pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo o quinoxalinilo, unido por C, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano o halo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
25 R¹ es ciclohexilo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

247 L

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido.

5 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 4, en el que los sustituyentes alquilo C₁-C₆, C₁-C₃ o C₁-C₂ se seleccionan de bencilo, fluorenilo, fenilo e hidroxilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que
10 cuando R¹ está sustituido con fenilo, existen 1 ó 2 grupos fenilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que R¹ se selecciona de 2,2-difeniletilo, ciclohexilo, 1-etilpropilo, 1-bencil-2-
15 hidroxietilo, 9H-fluoren-9-ilmetilo y 1-bencil-2-feniletilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹ es difeniletilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R¹ es 2,2-difeniletilo.

20 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es alquileno C₁-C₆.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que A es alquileno C₁-C₄.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que
25 A se selecciona de metileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno y

248 / 26

1,4-butileno.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que A es 1,2-etileno.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² se selecciona de fenilo, pirrolidinilo, piridinilo, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, morfolinilo, tetrahydroisoquinolilo, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, piridinilamino y -NR³SO₂R⁴.

15. Un compuesto según la reivindicación 14, en el que R² se selecciona de fenilo, 2-piridinilo, 1-piperidinilo, 4-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, 3,4-tetrahydro-2(1H)-isoquinolinilo, (alquil C₁-C₃)amino, di(alquil C₁-C₃)amino y 1H-imidazol-4-ilo sustituido.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que R² se selecciona de 3-isopropilamino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-(2-propil)piperidin-4-ilo) y 2-piridilamino.

17. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que R¹ es piperidinilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ o metoxi.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que R¹ es piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 1

249 752

o en la posición 4 por alquilo C₁-C₆ o metoxi.

19. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que R² es piperidinilo unido por N opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₆ o metoxi.

5 20. Un compuesto según la reivindicación 19, en el que R² es piperidinilo unido por N opcionalmente sustituido en C con alquilo C₁-C₃ o metoxi.

21. Un compuesto según la reivindicación 20, en el que R² es piperidinilo unido por N opcionalmente sustituido en C
10 con metilo, metoxi o propilo.

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que R² es piperidinilo unido por N opcionalmente sustituido en la posición 4 por metilo, metoxi o propilo.

23. Un compuesto según la reivindicación 22, en el que
15 R² es piperidin-1-ilo, 4-(metil)piperidin-1-ilo, 4-(metoxi)piperidin-1-ilo o 4-(prop-2-il)piperidin-1-ilo.

24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es metilo.

25. Un compuesto según cualquiera de las
20 reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es metilo o fenilo.

26. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁷ es alquilo C₁-C₆.

27. Un compuesto según la reivindicación 26, en el que R⁷ es alquilo C₁-C₄.

25 28. Un compuesto según la reivindicación 27, en el que

150 25

-133-

R' es etilo o n-propilo.

29. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁸ es H.

30. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado
5 del grupo formado por:

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanil} - N-
(2-piridinilmetil) - 9H-purina-2-carboxamida;

10 N-bencil-6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanil} - 9H-
purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 -
15 [(etilamino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanil} - N-
(2-feniletíl) - 9H-purina-2-carboxamida;

N - [2 - (dimetilamino) etil] - 6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 -
{ (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3,4 -
20 dihidroxitetrahydro-2-furanil} - 9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahydro-2-furanil} - N-
[3 - (1-pirrolidinil) propil] - 9H-purina-2-carboxamida;

25

651 652

-134-

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carboníl] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furaníl } - N -
[2 - (2-piridiníl) etíl] - 9H-purina-2-carboxamida;

5 6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carboníl] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furaníl } - N -
[2 - (4-morfoliníl) etíl] - 9H-purina-2-carboxamida;

9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etíl amino) carboníl] - 3,4 -
10 dihidroxitetrahidro-2-furaníl } - 6 - [(1-etílpropíl) amino] - N - [2 -
(1-piperidiníl) etíl] - 9H-purina-2-carboxamida;

6 - { [(1S) - 1-bencil-2-hidroxi etíl] amino } - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carboníl] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furaníl } - N -
15 [2 - (1-piperidiníl) etíl] - 9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carboníl] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furaníl } - N -
[2 - (4-isopropil-1-piperidiníl) etíl] - 9H-purina-2-carboxamida;

20

N - [2 - (3,4-dihidro-2(1H) - isoquinoliníl) etíl] - 6 - [(2,2 -
difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etíl amino) carboníl] -
3,4-dihidroxitetrahidro-2-furaníl } - 9H-purina-2-carboxamida;

25 6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -

252 262

-135-

[(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-(4-piperidinilmetil)-9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
5 [(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-(4-(1-piperidinil)butil)-9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
10 [3-(isopropilamino)propil]-9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
[3-(2-piridinilamino)propil]-9H-purina-2-carboxamida;

15

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
{3-[metil(fenilsulfonil) amino]propil}-9H-purina-2-
carboxamida;

20

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etilamino) carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-N-
{3-[metil(metilsulfonil) amino]propil}-9H-purina-2-
carboxamida;

25

153 702

-136-

9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3, 4 - dihidroxitetrahidro-2-furanil} - 6 - [(9H-fluoren-9-ilmetil) amino] - N - [2 - (1-piperidinil) etil] - 9H-purina-2-carboxamida;

5

N - [3 - (dietilamino) propil] - 6 - [(2, 2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3, 4 - dihidroxitetrahidro-2-furanil} - 9H-purina-2-carboxamida;

10 6 - [(2, 2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3, 4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N - [3 - (4-morfolinil) propil] - 9H-purina-2-carboxamida;

15 6 - [(2, 2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3, 4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N - [3 - (metilamino) propil] - 9H-purina-2-carboxamida;

20 6 - [(2, 2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3, 4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N - [2 - (5-metil-1H-imidazol-4-il) etil] - 9H-purina-2-carboxamida;

N - [4 - (dimetilamino) butil] - 6 - [(2, 2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - [(etilamino) carbonil] - 3, 4 - dihidroxitetrahidro-2-furanil} - 9H-purina-2-carboxamida;

25

254/22

-137-

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N -
[3 - (4-metil-1-piperazinil) propil] - 9H-purina-2-carboxamida;

5 N - [3 - (dimetil amino) propil] - 6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 -
{ (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etíl amino) carbonil] - 3,4 -
dihidroxitetrahidro-2-furanil} - 9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(1-bencil-2-feniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
10 [(etíl amino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N -
[2 - (1-piperidinil) etil] - 9H-purina-2-carboxamida;

9 - { (2R,3R,4S,5S) - 3,4 - dihidroxi - 5 -
[(propil amino) carbonil] tetrahidro-2-furanil} - 6 - [(2,2 -
15 difeniletíl) amino] - N - [2 - (1-piperidinil) etil] - 9H-purina-2 -
carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N -
20 [2 - (1-isopropil-4-piperidinil) etil] - 9H-purina-2-carboxamida;

6 - [(2,2-difeniletíl) amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 -
[(etíl amino) carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil} - N -
[2 - (4-metil-1-piperidinil) etil] - 9H-purina-2-carboxamida;

255 26

-138-

6 - [(2,2-difeniletíl)amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N - [2-(4-metoxi-1-piperidinil)etil] - 9H-purina-2-carboxamida;

5 6 - [(2,2-difeniletíl)amino] - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N - [(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil] - 9H-purina-2-carboxamida;

Y

10 6-(ciclohexilamino) - 9 - { (2R,3R,4S,5S) - 5 - [(etilamino)carbonil] - 3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil } - N - [2-(1-piperidinil)etil] - 9H-purina-2-carboxamida,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

31. Una composición farmacéutica que incluye un ✓
15 compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

32. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 30, o una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como medicamento.

33. Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 30, o una de sus sales, solvatos
25 o composiciones farmacéuticamente aceptables, para fabricar

256 264

un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicado un agonista del receptor A2a.

34. ^NUso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o de una de sus sales, 5 solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para fabricar un agente antiinflamatorio.

35. ^CUso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o de una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para 10 fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

36. ^CUso según la reivindicación 35, en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, 15 bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

37. ^CUso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o de una de sus sales, 20 solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para fabricar un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquemia, diabetes, 25 artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis,

27 28

dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas.

38. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo a un ser humano, para tratar una enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

39. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo a un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

40. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo a un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

41. Un procedimiento según la reivindicación 40, en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por síndrome del distrés respiratorio en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, 5 bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

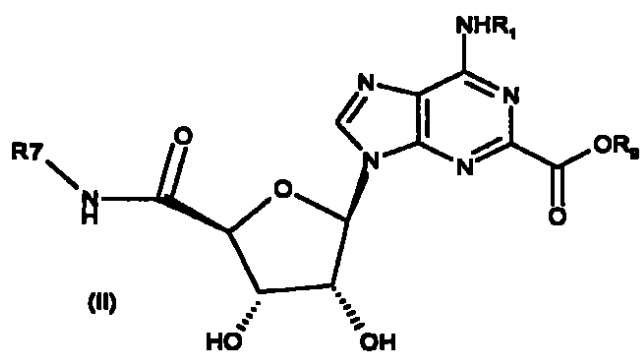
42. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, 10 apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquemia, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por 15 *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto 20 de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables.

43. Un compuesto de fórmula (II), (III), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XIX), (XIXb), (XIXc) o (XIXd):

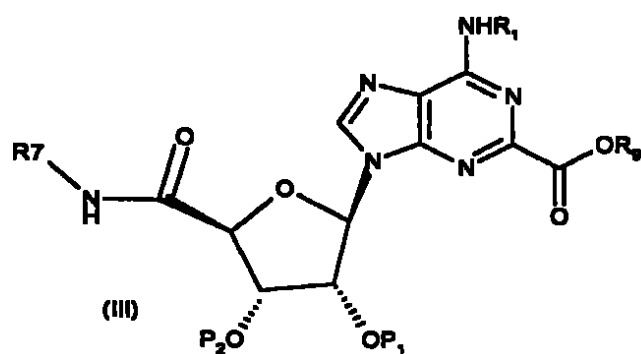
239 607

- 142 -

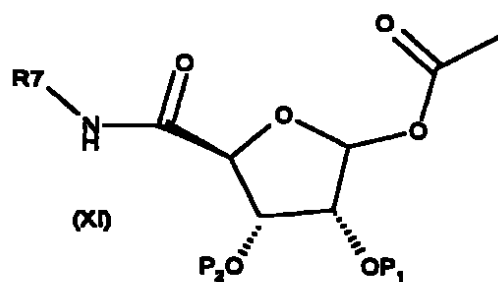
5



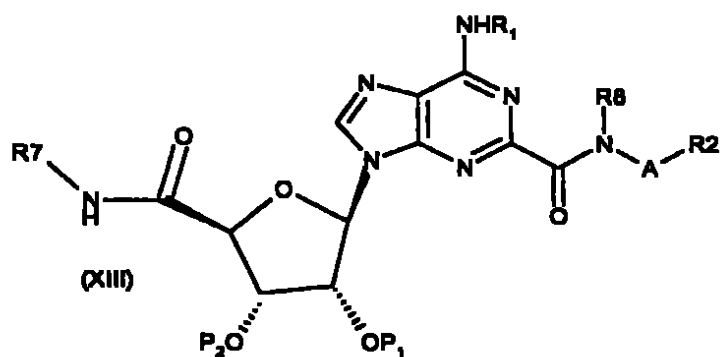
10



15



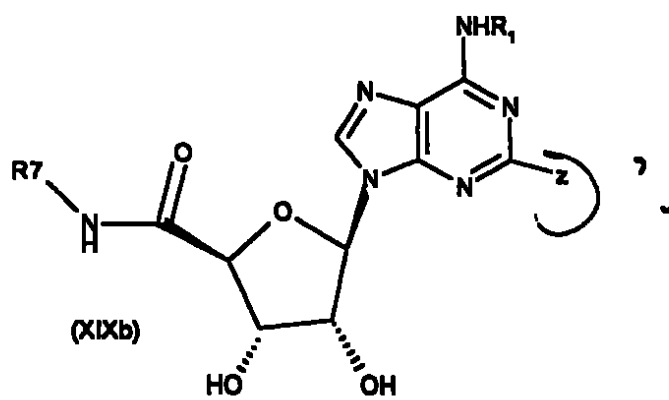
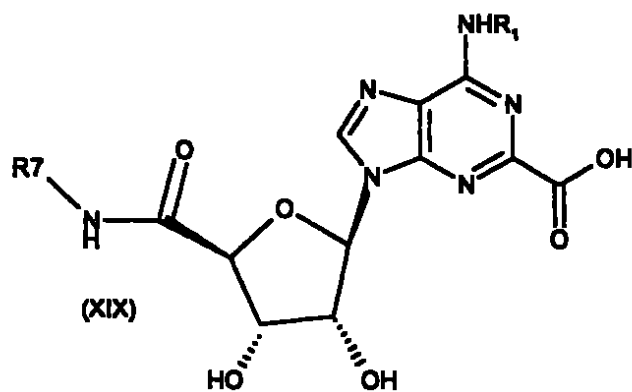
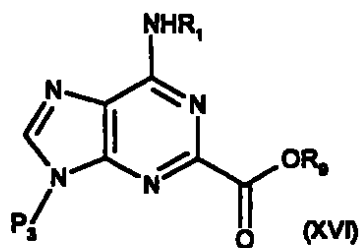
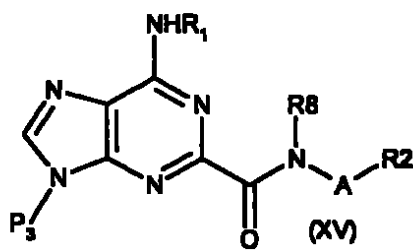
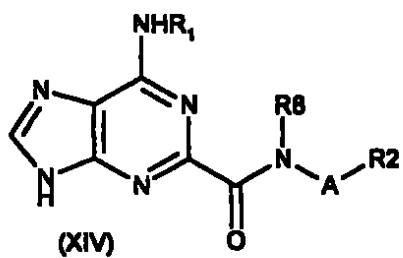
20



25

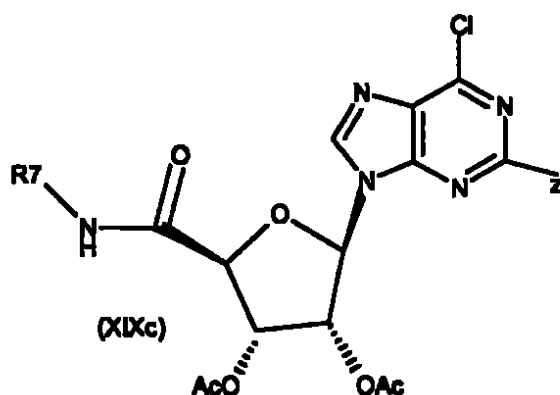
70 77

-143-

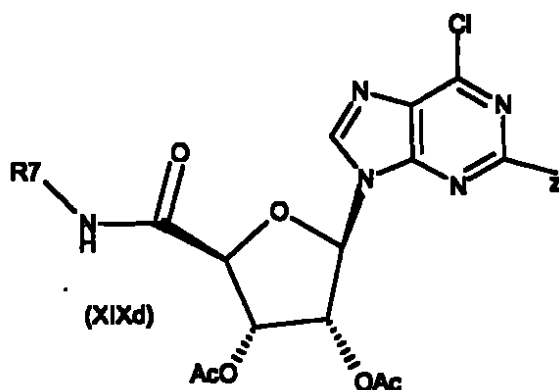


25! 26

5



10



15

en las que R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes son como se han definido antes; P¹, P² y P³ son grupos protectores; y Z es un grupo saliente.

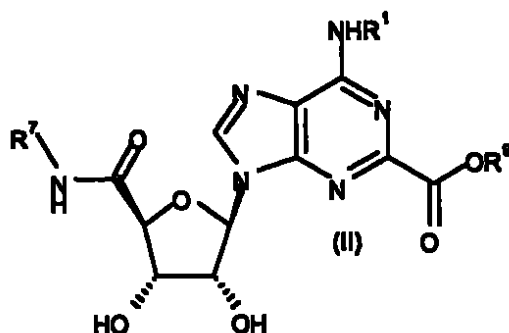
44. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un éster de fórmula (II):

25

62 70

-145-

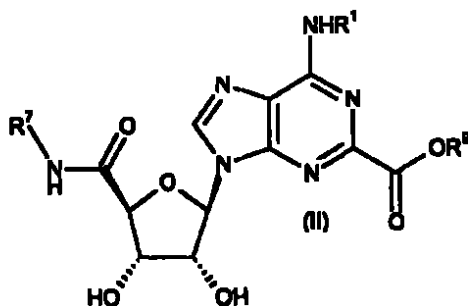
5



con una amina de fórmula $R^2-A-NHR^1$ (X), siendo R^1 a R^6 , A, "het" y m cuando están presentes como se han definido en la reivindicación 1.

45. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II):

15

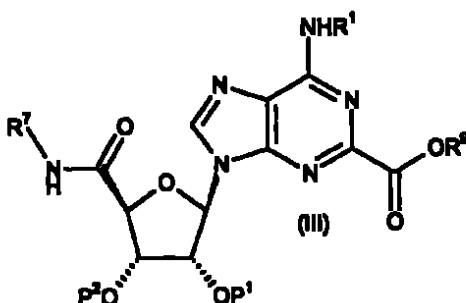


comprendiendo el procedimiento la etapa de desproteger un compuesto de fórmula (III):

25

163 47

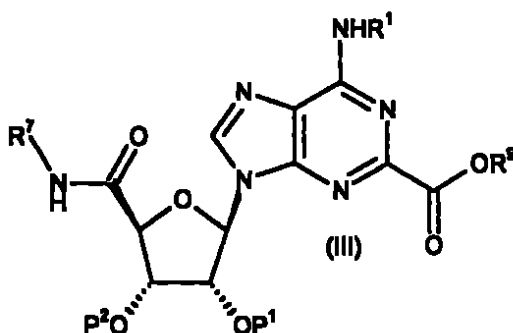
5



en la que P¹ y P² son grupos protectores que pueden ser iguales o distintos o pueden ser parte del mismo grupo protector, y siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido en la reivindicación 1.

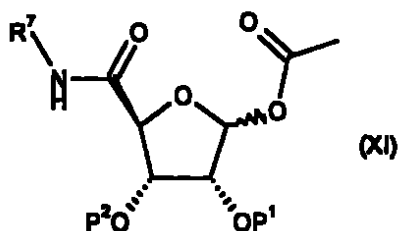
46. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III):

15



comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):

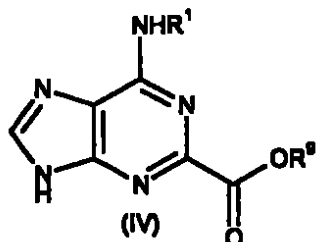
25



201 272

en la que P¹ y P² son grupos protectores, con trifluorometano sulfonato de trimetilsililo y un compuesto de fórmula (IV):

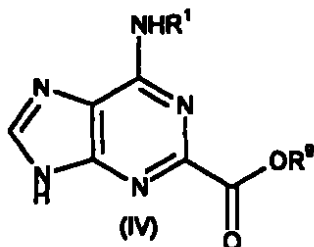
5



transformándose el compuesto de fórmula (IV) se transforma con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y haciéndole reaccionar
10 seguidamente con el compuesto de fórmula (XI), y siendo R¹ a R⁵, A, "het" y m cuando están presentes son como se han definido en la reivindicación 1.

47. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV):

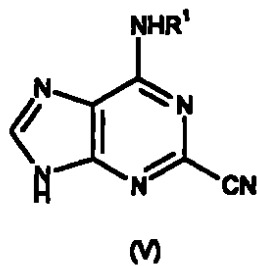
15



20 mediante la alcoholisis y posterior hidrólisis de un nitrilo de fórmula (V):

25

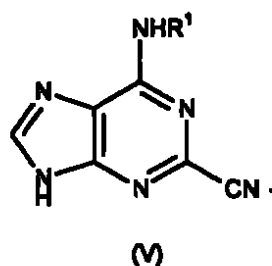
965 273



siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes son como se han definido en la reivindicación 1.

48. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V):

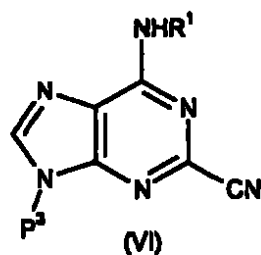
10



15

mediante la desprotección de un compuesto de fórmula (VI):

20



en la que P³ es un grupo protector y siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido en la reivindicación 1.

25

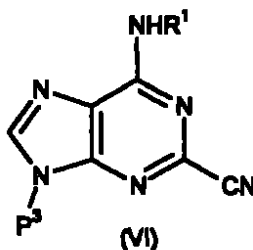
49. Un procedimiento para la preparación de un

266 272

-149-

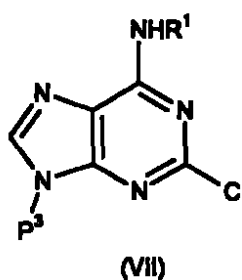
compuesto de fórmula (VI):

5



mediante la sustitución del grupo cloro en un compuesto de fórmula (VII):

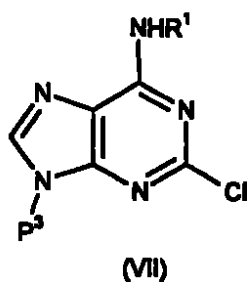
10



15 con un grupo ciano, siendo R¹ a R⁶, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido en la reivindicación 1.

50. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII):

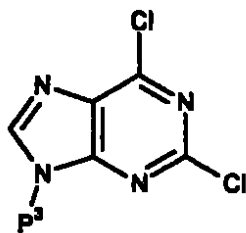
20



25 mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

267 2/2

-150-

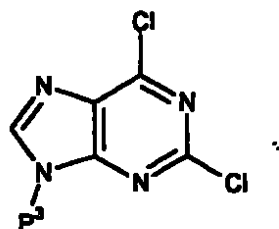


(VIII)

5

con un grupo amino de fórmula R^1NH_2 (XII), siendo R^1 a R^4 , A, "het" y m cuando están presentes como se han definido en la reivindicación 1.

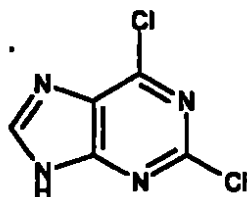
51. Un procedimiento para la preparación de un
10 compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

15

mediante la protección de 2,6-dicloro-9H-purina (IX):



(IX)

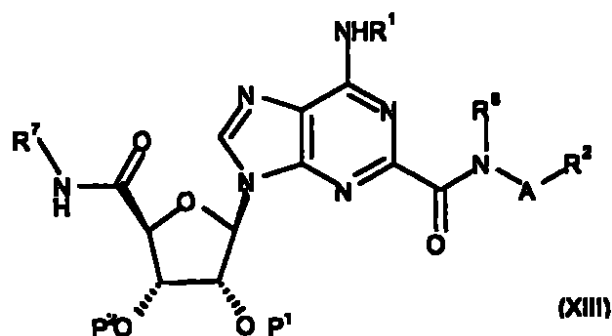
20

52. Un procedimiento para la preparación de un
compuesto de fórmula (I), o una de sus sales
25 farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1,

68 2/2

comprendiendo el procedimiento la etapa de desproteger un compuesto de fórmula (XIII):

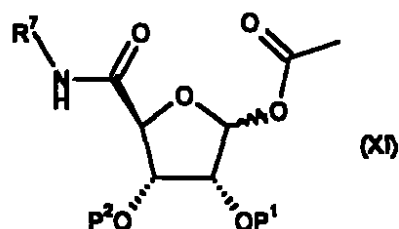
5



10 en la que P¹ y P² son grupos protectores y siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m cuando están presentes como se han definido en la reivindicación 1.

53. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (XIII), o una de sus sales
15 farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (XI)

20



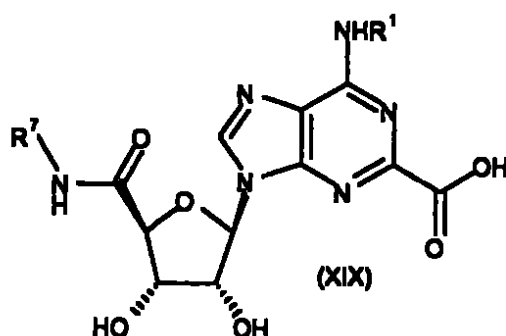
con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y un compuesto de fórmula (XIV) como se define en la reivindicación 43, que se ha transformado con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida,
25 siendo R¹ a R⁸, A, "het" y m, cuando están presentes, como se

269 272

han definido en la reivindicación 1.

54. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la condensación de un ácido de fórmula (XIX)

10



con una amina de fórmula $R^2-A-NHR^3$ (X).

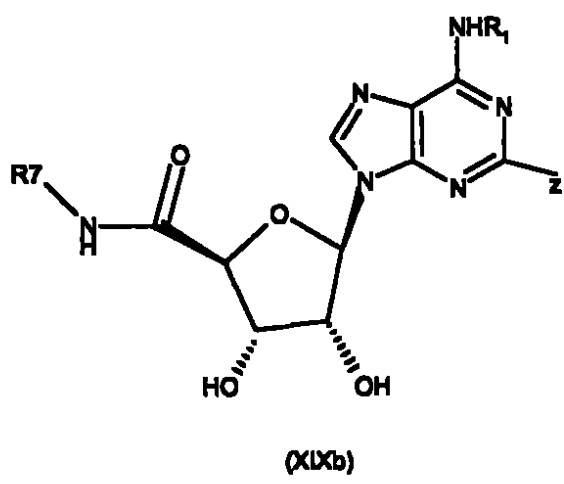
55. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento una reacción de aminocarbonilación de un compuesto de fórmula (XIXb):

20

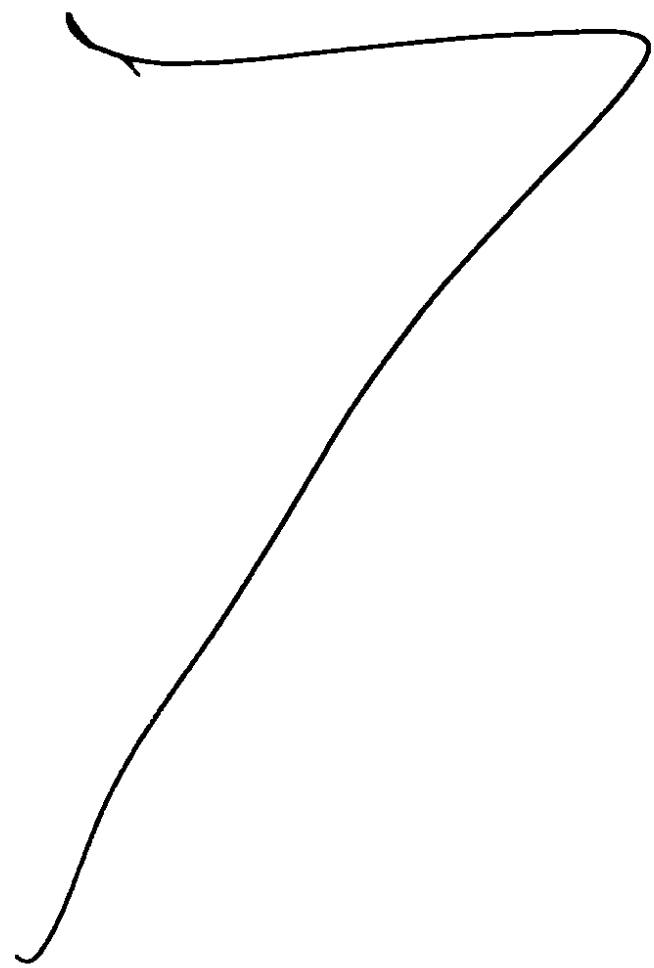
25

270 272

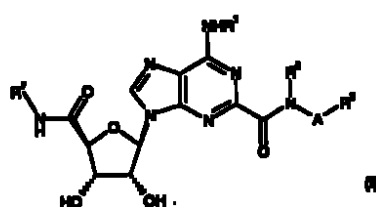
5



10 en la que Z es un grupo saliente adecuado con un compuesto de fórmula $R_2-A-NHR_8$ (X) en presencia de monóxido de carbono.



221 ~~221~~



folios 282-285 → Extracto para publicación
03-12-2002

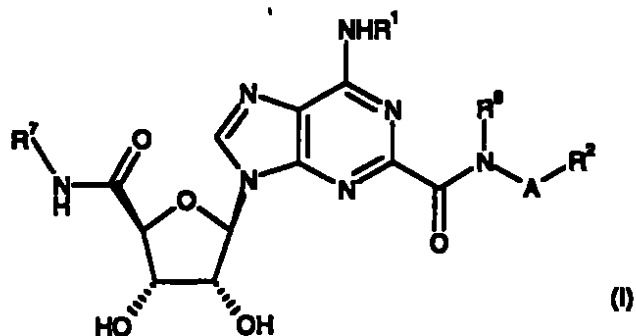
272 272

-154-

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:

5



(I)

10

y a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y a procedimientos para su preparación, intermedios usados en su preparación, composiciones que los contengan y a los usos de tales compuestos como agonistas del receptor A2a de la adenosina.

15

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente 1 []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud 1 []
- Descripción de la invención 125 []
- Dibujos de ser estos pertinentes 281 []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 4 - 15 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha



287
271

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-12091
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1296
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- No obstante haber allegado la cesión que hacen los inventores a Pfizer Limited, debe allegarse igualmente la cesión que hace ésta última a Pfizer Inc., solicitante ante ésta Superintendencia.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ABR, 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia