PETITORIO

1/323

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 101294 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 02101294 - 00000000 Folios: 323
Fecha (AMD): 2002-11-07 16:25:14
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: PARA ANOTACION DE VARIAS REFERENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC.
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NewYork 10017, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: New York, Estados Unidos de América.
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6
Teléfono: 634-1500 Fax: 376-2211
E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.782.747 Btá TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Simon John Mantell; Peter Thomas Stephenson
Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.
Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/00973 Fecha Junio 5, 2001
Publicación Internacional No. WO 01/94368 Fecha Diciembre 13, 2001

(6) Título (54) DERIVADOS DE 2-AMINOCARBONIL-9H-PURINA.

(7) Clasificación Internacional (51) C07 H19/167 // A61K 31/70

(8) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
UK	Junio 6, 2000	0014048.3
UK	Julio 25, 2000	0018246.9
UK	Octubre 11, 2000	0024920.1

(9) Comprobante de pago No. 83,153 **Fecha** 23-09-02

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

(10) **ANEXOS**

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] 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 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02101294 00000000 Folios: 323
Fecha (MM): 2002-11-07 16:25:14
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,153
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO 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

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 Kennèth 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 Público Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto relieve.

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, teniendo 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.

"...NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO...CONSTAR QUE ESTA COPIA...CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA. 6 NOV 2002 BOGOTA, D.C. - COLOMBIA NOTARIA ONCE (11)

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

2

25

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.

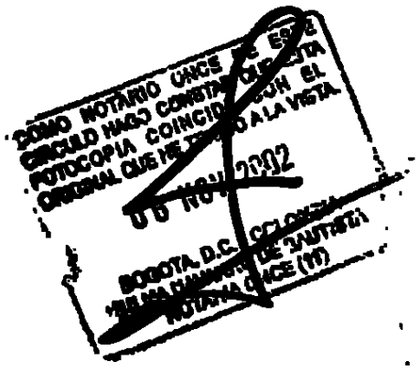
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407609_ certifica las funciones del J. Berrio 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.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2 / 7 / 2011

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB 1: 04

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DESPACHO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO NADA CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL DOCUMENTO QUE HE TENIDO A LA VISTA.

06 NOV 2002

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 16-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 9893 TELEFAX: 020 7637 8604
E-MAIL:CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

8
6

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 constituída, 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

COMO SEGUNDO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
06 NOV 2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

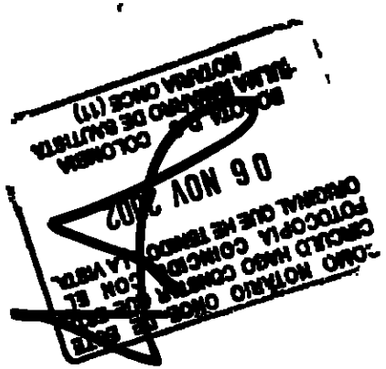
407609

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JOSE ARIAS
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -2 P 3:11

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1460
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

9
9

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of January 19. 2001, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That J. Trevor Lumb

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

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

Pfizer Inc

4. That the juridical person

Pfizer Inc

having its home office in

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.

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

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

Certified Verified And Attested
In The Town Of Egham In Surrey
This 8th Day Of January 2001
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGLAND AND FREEMAN

Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de de 19 ,el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

de la persona jurídica

4. Que la persona jurídica

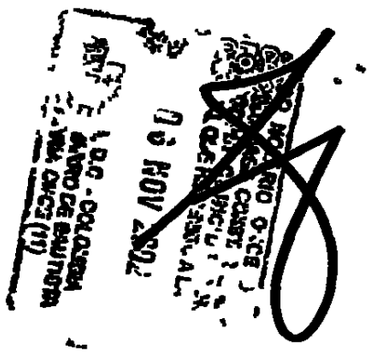
con sede en

[illegible] constituida, que tiene existencia legal actual y [illegible] para [illegible] otorgado el poder está [illegible] dentro [illegible] su objeto social:

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

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

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 Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 288-1488
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

40
8

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 Counsel

PODER

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 o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de

NOV 2002

D.C. - COLOMBIA

4203

42
9

Traspaso del Invento **"DERIVADOS DE 2-AMIN CARBONIL-9H-PURINA"** de PFIZER LIMITED a PFIZER INC. Certificación notarial suscrita por Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y legalizaciones subsiguientes:

PCS10921AKSR

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC., sociedad constituida conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, de 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil Mejora en **DERIVADOS DE 2-AMINOCARBONIL-9H-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 INC.**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente

PFIZER LIMITED

(Fdo.) Keith S. Ruddock
Sandwich, Kent, Inglaterra. 30 de Abril de 2001 – KEITH S. RUDDOCK, ABOGADO AUTORIZADO

[Sello]

Certificado Verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey
El día 2 de mayo de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada
con sello notarial)

13
10

APOSTILLA

Convención de la Haya del 5 de octubre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

   Certificado

5. en Londres 6. el 3 de Mayo de 2001

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth

8. Número **G889976**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Commonwealth)

(Fdo.) **Y.P. Precleux**

Por el Secretario de Estado

PCS10921AKSR

CO-1X

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America,** I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER INC.,** all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

2-AMINOCARBONYL-9H-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 INC.** in accordance with this assignment.

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

PFIZER LIMITED

Sandwich, Kent, England. 30 April 2001 - **KEITH S. RUDDOCK, AUTHORISED ATTORNEY**

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 21 Day Of May 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

12

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres — 6. the/le — 03 May 2001

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No — G889976

9. Stamp:
   timbre:



10. Signature: Y. P. Precleux

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

PCS10921AKSR

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**, sociedad constituida en virtud de las leyes de **Inglaterra**, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **DERIVADOS DE 2-AMINOCARBONIL-9H-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, England. 30 de Abril 2001 – Simon John MANTELL

(Fdo.) Peter Thomas Stephenson

Sandwich, Kent, England. 30 de Marzo 2001 – Peter Thomas STEPHENSON

[Sello]

Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 2 días del mes de mayo de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, Oblea dorada
con sello notarial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

   Certificado

5. en Londres 6. el 3 de Mayo de 2001

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth

8. Número **G889975**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
De la Commonwealth)

(Fdo.) Y.P. Precleux

Por el Secretario de Estado

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 **2-AMINOCARBONYL-9H-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. 30 April 2001 - Simon John MANTELL

Sandwich, Kent, England. 30 April 2001 - Peter Thomas STEPHENSON

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 2nd Day Of May 2001

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

4925

16

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 03 May 2001

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No — **G889975**

9. *Stamp:*
   timbre:



10. Signature: Y. P. Precleux

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 December 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/94368 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07H 19/167, A61K 31/70

(21) International Application Number: PCT/IB01/00973

(22) International Filing Date: 5 June 2001 (05.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0014048.3	6 June 2000 (06.06.2000)	GB
0018246.9	25 July 2000 (25.07.2000)	GB
0024920.1	11 October 2000 (11.10.2000)	GB

(71) Applicant *(for GB only)*: PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant *(for all designated States except GB, US)*: PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: MANTELL, Simon, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). STEPHENSON, Peter, Thomas [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

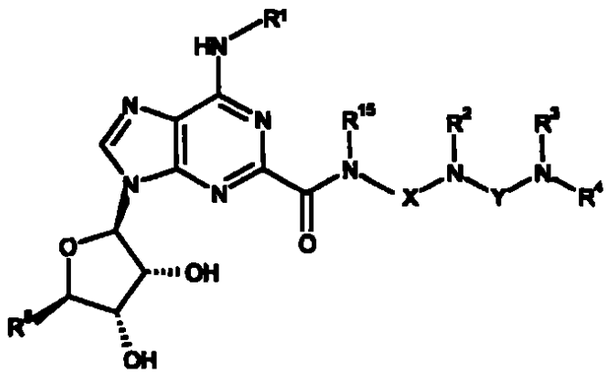
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 2-AMINOCARBONYL-9H-PURINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such compounds.

WO 01/94368 A1

20
18

2-AMINOCARBONYL-9H-PURINE DERIVATIVES

This invention relates to purine derivatives. More particularly, this invention relates to 2-aminocarbonyl-9H-purine derivatives and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives.

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.

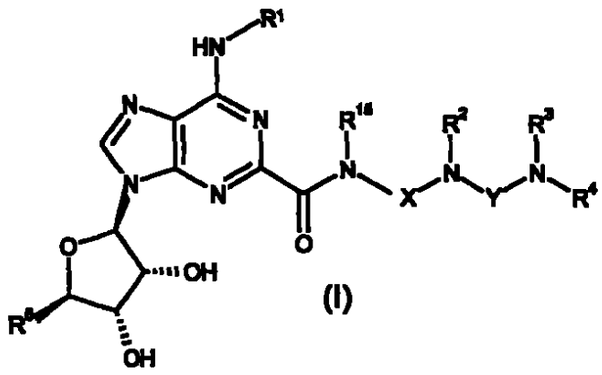
Adenosine is a ubiquitous molecule having a central role in mammalian intermediary metabolism. Independently, adenosine acts on multiple surface receptors to produce a variety of responses. Adenosine receptor classification has revealed the presence of at least four subtypes: A1, A2a, A2b and A3. Stimulation 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, for example, superoxide anion radicals (O_2^-), and granule products, for example, 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 B_4 (LTB_4). LTB_4 is a potent chemo-attractant that recruits additional neutrophils to the inflammatory focus, whereas released O_2^- and HNE adversely affect the pulmonary extracellular matrix. The A2 receptor subtype mediating many of these responses (O_2^- and LTB_4/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 the use of non-selective adenosine receptor agonists because interaction with other 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 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 adenylate cyclase. Degranulation of human mast cells is promoted by activation of adenosine A2b receptors, thus selectivity over the A2b 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. They may also have antagonist activity at the adenosine A3 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, male factor infertility, female factor infertility, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, dermatitis, 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.

Accordingly, in a first embodiment, the present invention provides a compound of the formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl or fluorenyl, said C_1-C_8 alkyl being 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_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo or cyano;

(A) R^2 is H or C_1-C_8 alkyl, R^{15} is H or C_1-C_8 alkyl, and X is either (i) unbranched C_2-C_8 alkylene optionally subetituted by C_1-C_8 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl, or (ii) a group of the formula:

$$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$$

where W is C_5-C_7 cycloalkylene optionally substituted by C_1-C_8 alkyl, n is 0 or 1 and p is 0 or 1, or

(B) R^{15} is H or C_1-C_8 alkyl, and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally subetituted by C_1-C_8 alkyl, or

(C) R^2 is H or C_1-C_8 alkyl, and R^{16} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl;

either, R^3 and R^4, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperidinyl or homopiperazinyl, each being optionally substituted on a ring nitrogen or carbon atom by C_1-C_8 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by -NR^6R^7,

or, R^3 is H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or benzyl and R^4 is
(a) azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, benzyl or het, or
(b) -(C_2-C_8 alkylene)-R^8,
(c) -(C_1-C_8 alkylene)-R^{13}, or
(d) C_1-C_8 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl;

R^5 is CH_2OH or $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 and R^7 are either each independently H or C_1-C_8 alkyl or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl, said azetidinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl;

R^8 is (I) azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each being optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, C_1-C_8 alkoxy-(C_1-C_8)-alkyl, R^9R^9N-(C_1-C_8)-alkyl, fluoro-(C_1-

C_6)-alkyl, -$CONR^9R^9$, -$COOR^9$ or C_2-C_6 alkanoyl, and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by fluoro-(C_1-C_6)-alkoxy, halo, -OR^9, cyano, -$S(O)_mR^{10}$, -NR^9R^9, -$SO_2NR^9R^9$, -NR^9COR^{10} or -$NR^9SO_2R^{10}$, and said piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl being optionally substituted on the ring nitrogen atom not attached to the C_2-C_6 alkylene group by C_1-C_6 alkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_2-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_2-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, -$COOR^{10}$, C_3-C_6 cycloalkyl, -SO_2R^{10}, -$SO_2NR^9R^9$ or -$CONR^9R^9$, or

(ll) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or phenyl;

R^{10} is C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or phenyl;

R^{11} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl;

R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, -$CONR^9R^9$, -$COOR^{10}$, C_2-C_6 alkanoyl or -$SO_2NR^9R^9$;

R^{13} is (a) phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, -(C_1-C_3 alkylene)-(C_1-C_6 alkoxy), halo, cyano, -(C_1-C_3 alkylene)-CN, -CO_2H, -(C_1-C_3 alkylene)-CO_2H, -CO_2(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_3 alkylene)-CO_2(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_3 alkylene)-$NR^{14}R^{14}$, -$CONR^{14}R^{14}$ or -(C_1-C_3 alkylene)-$CONR^{14}R^{14}$, or (b) azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-2-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl or het;

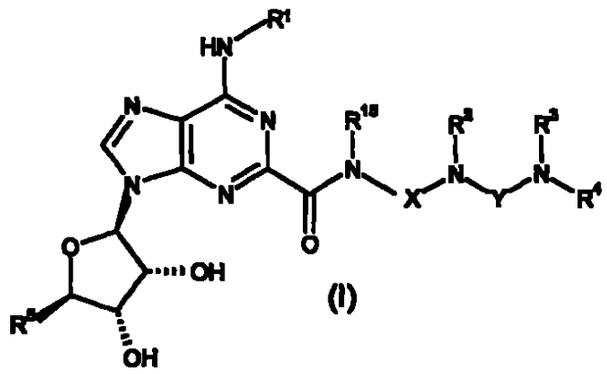
R^{14} is H or C_1-C_6 alkyl optionally substituted by cyclopropyl;

m is 0, 1 or 2;

Y is CO, CS, SO_2 or C=N(CN); and

"het", used in the definition of R^4 and R^{13}, is a C-linked, 4- to 6-membered ring, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or 1 or 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulphur ring heteroatom, optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, hydroxy, oxo or halo.

In a second embodiment, the present invention provides a compound of the formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R^1 is H, C_1-C_6 alkyl or fluorenyl, said C_1-C_6 alkyl being 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;

R^2 is H or C_1-C_6 alkyl;

either, R^3 and R^4, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperidinyl or homopiperazinyl, each being optionally substituted on a ring

nitrogen or carbon atom by C_1-C_6 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by -NR^8R^7,

or, R^3 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or benzyl and R^4 is
(a) azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, benzyl or het, or
(b) -(C_2-C_6 alkylene)-R^8, or
(c) -(C_1-C_6 alkylene)-R^{13};

R^5 is CH_2OH or $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 and R^7 are either each independently H or C_1-C_6 alkyl or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl, said azetidinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl;

R^8 is (i) azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each being optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_1-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_1-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, -$CONR^9R^9$, -$COOR^9$ or C_2-C_6 alkanoyl, and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by fluoro-(C_1-C_6)-alkoxy, halo, -OR^9, cyano, -$S(O)_mR^{10}$, -NR^9R^9, -$SO_2NR^9R^9$, -NR^9COR^{10} or -$NR^9SO_2R^{10}$, and said piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl being optionally substituted on the ring nitrogen atom not attached to the C_2-C_6 alkylene group by C_1-C_6 alkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_2-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_2-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, -$COOR^{10}$, C_3-C_8 cycloalkyl, -SO_2R^{10}, -$SO_2NR^9R^9$ or -$CONR^9R^9$, or
(ii) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 is H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or phenyl;

R^{10} is C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or phenyl;

R^{11} is H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or benzyl;

R^{12} is H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, benzyl, fluoro-(C_1-C_8)-alkyl, -$CONR^9R^9$, -$COOR^{10}$, C_2-C_8 alkanoyl or -$SO_2NR^9R^9$;

R^{13} is phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo or cyano;

R^{14} is H or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by cyclopropyl;

R^{15} is H or C_1-C_8 alkyl;

m is 0, 1 or 2;

X is unbranched C_2-C_3 alkylene optionally substituted by C_1-C_8 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl;

Y is CO, CS, SO_2 or C=N(CN); and

"het", used in the definition of R^4, is a C-linked, 4- to 6-membered ring, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or 1 or 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulphur ring heteroatom, optionally substituted by C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_8 cycloalkoxy, hydroxy, oxo 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, except where indicated, can be unbranched or branched chain. 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 alkanoyl include acetyl and propanoyl. 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 corresponding examples for cycloalkoxy also apply). Examples of cycloalkylene include cyclopentylene, cyclohexylene and cycloheptylene. "Het" can be aromatic or partially or fully saturated and "C-linked" means that it is attached to the neighbouring group by a ring carbon atom. Examples of "het" include pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thienyl, furyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and pyrazinyl.

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, malate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluenesulphonate, pamoate, adipate and xinafoate (1-hydroxy-2-naphthoate) 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., 66, 1-19, 1977.

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

Also included within the present scope of the compounds of the formula (I) and salts thereof are polymorphs and radiolabelled derivatives 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) and, where appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with 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 optionally substituted by 1 or 2 phenyl substituents, said phenyl being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl or halo.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by 1 or 2 phenyl substituents, said phenyl being optionally substituted by methyl or chloro.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by 1 or 2 phenyl substituents.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted by 1 or 2 phenyl substituents, said phenyl being optionally substituted by methyl or chloro.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted by 1 or 2 phenyl substituents.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted by 2 phenyl substituents, said phenyl being optionally substituted by methyl or chloro.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted by 2 substituents each independently selected from phenyl, 3-methylphenyl and 3-chlorophenyl.

Preferably, R^1 is C_1-C_6 alkyl substituted by 2 phenyl substituents.

Preferably, R^1 is diphenylethyl, bis(3-methylphenyl)ethyl or bis(3-chlorophenyl)ethyl.

Preferably, R^1 is diphenylethyl.

Preferably, R^1 is 2,2-diphenylethyl, 2,2-bis(3-methylphenyl)ethyl or 2,2-bis(3-chlorophenyl)ethyl.

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

Preferably, R^2 is H.

Preferably, R^{15} is H.

Preferably, X is 1,2-ethylene or 1,3-propylene.

Preferably, X is 1,2-ethylene.

Preferably, R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or a group of the formula:

$$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$$

where W is C_5-C_7 cycloalkylene, n is 0 or 1 and p is 0 or 1.

Preferably, R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or a group of the formula:

$$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$$

where W is C_5-C_7 cycloalkylene, n is 0 and p is 0.

Preferably, R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or cyclohexylene.

Preferably, R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or 1,4-cyclohexylene.

Preferably, R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or trans-1,4-cyclohexylene.

Preferably, R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene.

Preferably, R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 3- or 4-piperidinyl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 3- or 4-piperidinyl.

Preferably, R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl.

Preferably, R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent (3R)-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl.

Preferably, R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 3- or 4-piperidinyl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 3- or 4-piperidinyl.

Preferably, R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl.

Preferably, R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent (3R)-pyrrolidinyl, (3S)-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl.

Preferably, R^3 is H.

Preferably, R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each optionally substituted by benzyl or het as previously defined.

Preferably, R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each optionally substituted by benzyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, said pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl each optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_8 cycloalkoxy, hydroxy, oxo or halo.

Preferably, R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each substituted by benzyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl.

Preferably, R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each substituted by benzyl.

Preferably, R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each substituted by pyridin-2-yl.

Preferably, R^4 is piperidin-4-yl substituted by pyridin-2-yl.

Preferably, R^4 is 1-benzylpiperidin-4-yl.

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

Preferably, R^4 is -(C_2-C_6 alkylene)-R^6.

Preferably, R^4 is $-CH_2CH_2R^6$.

Preferably, R^4 is -(C_1-C_6 alkylene)-R^{13}.

Preferably, R^4 is $-CH_2R^{13}$ or $-CH_2CH_2R^{13}$.

Preferably, R^4 is C_3-C_8 cycloalkyl.

Preferably, R^4 is cyclohexyl.

Preferably, R^5 is $-CH_2OH$ or $-CONH(C_1$-C_6 alkyl).

Preferably, R^5 is $-CH_2OH$ or $-CONHCH_2CH_3$.

Preferably, R^5 is $-CONHCH_2CH_3$.

Preferably, R^8 is (i) azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each being optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl and said piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl being optionally substituted on the ring nitrogen atom not attached to the C_2-C_6 alkylene group by C_1-C_6 alkyl, or (ii) is $NR^{11}R^{12}$.

Preferably, R^8 is piperidin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl each optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^8 is piperidin-1-yl optionally substituted on a ring carbon atom by isopropyl.

Preferably, R^8 is piperidin-1-yl, 4-isopropylpiperidin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl.

Preferably R^8 is $NR^{11}R^{12}$ where $NR^{11}R^{12}$ is $N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$, $N(C_1$-C_6 alkyl$)(C_3$-C_6 cycloalkyl) or $N(C_1$-C_6 alkyl)(benzyl).

Preferably R^8 is $NR^{11}R^{12}$ where $NR^{11}R^{12}$ is N,N-diisopropylamino, N,N-di-n-butylamino, N-cyclopentyl-N-isopropylamino, N-cyclohexyl-N-isopropylamino or N-benzyl-N-isopropylamino.

Preferably, R^{11} is H or C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^{11} is C_1-C_6 alkyl.

Preferably, R^{11} is isopropyl or n-butyl.

Preferably, R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl.

Preferably, R^{12} is C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl.

Preferably, R^{12} is isopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl or benzyl.

Preferably, R^{13} is either phenyl optionally substituted by -(C_1-C_3 alkylene)-$NR^{14}R^{14}$ or $-CO_2H$, or piperidin-2-yl, piperidin-3-yl or piperidin-4-yl each optionally substituted by benzyl.

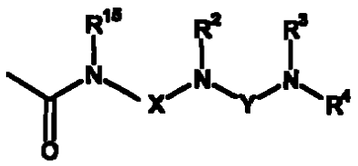
Preferably, R^{13} is phenyl optionally substituted by $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ or $-CO_2H$, or piperidin-4-yl substituted by benzyl.

Preferably, R^{13} is phenyl, 4-(N,N-diethylamino)methylphenyl, 4-carboxyphenyl or 1-benzylpiperidin-4-yl.

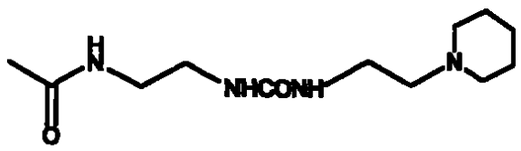
Preferably, R^{14} is H or C_1-C_6 alkyl.
Preferably, R^{14} is H or ethyl.

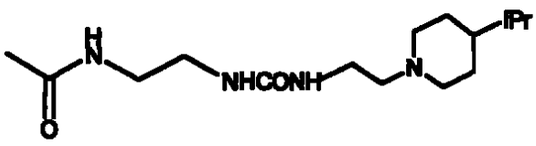
Preferably, Y is CO.

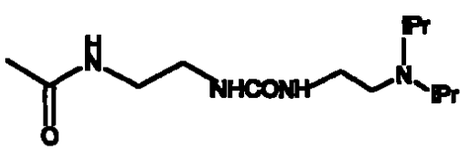
Preferably,

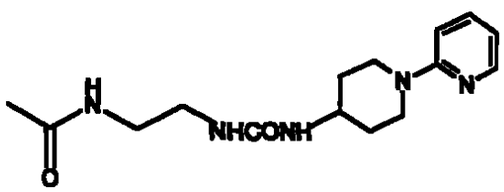


is

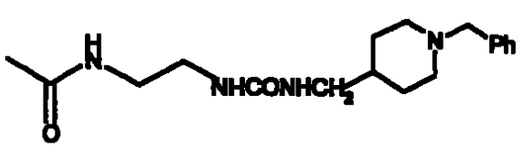




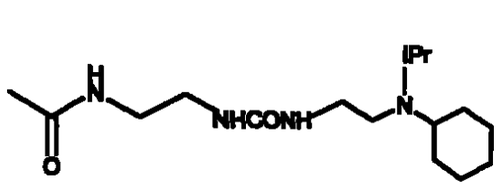


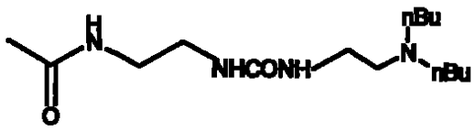


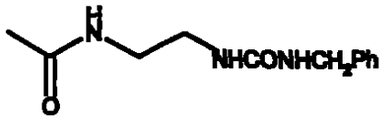




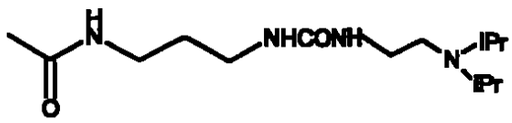


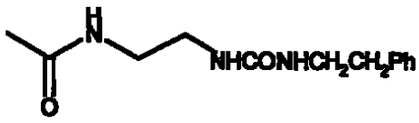


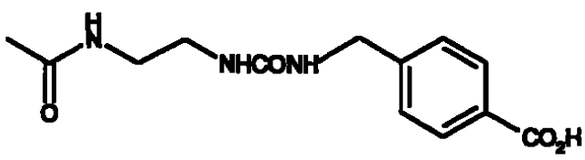


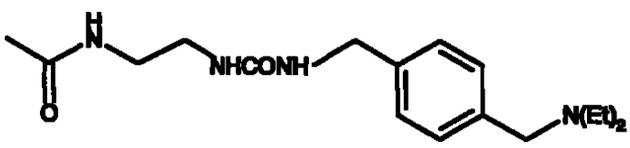


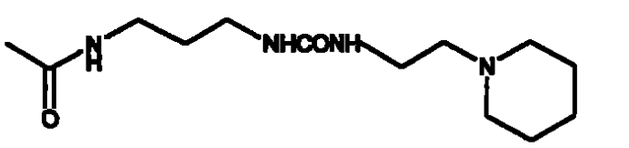


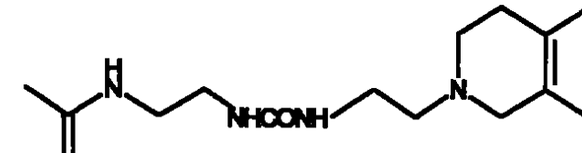


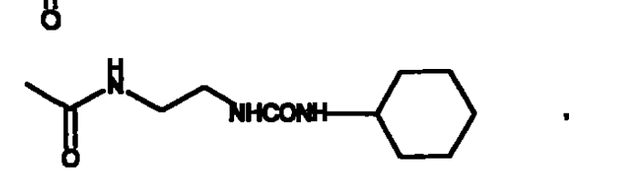




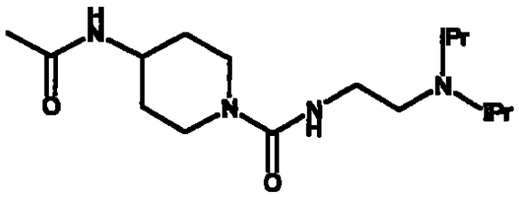


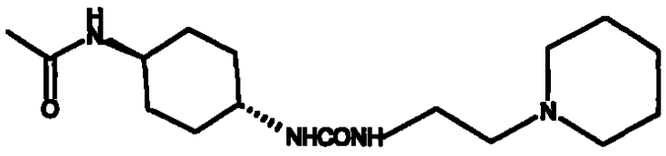




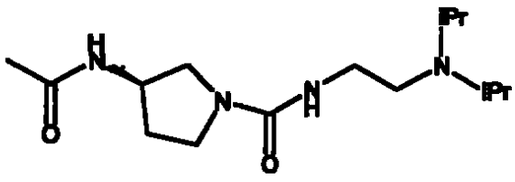




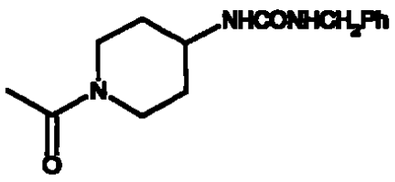


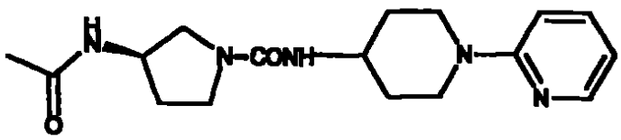


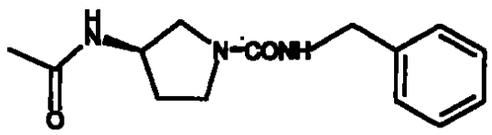
5

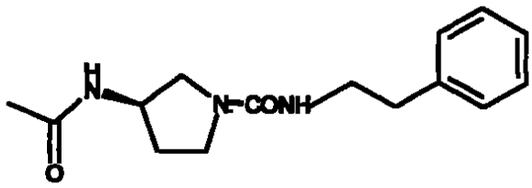


10

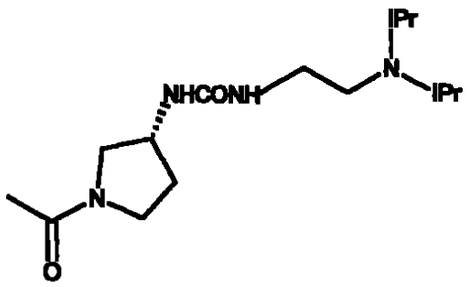


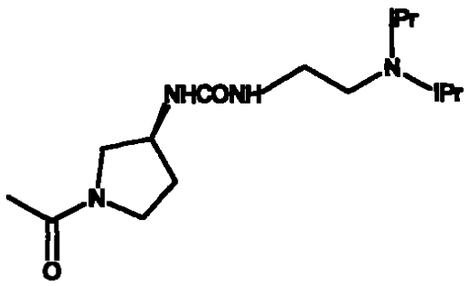






5


, or



10

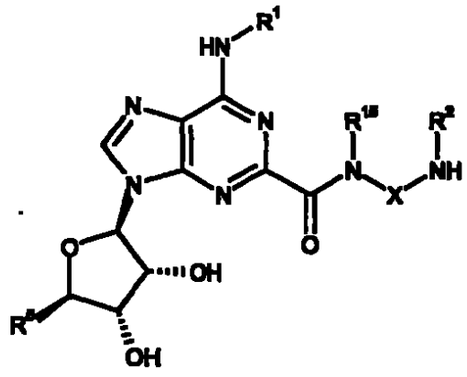
15

In the above preferred groups, "Et" means ethyl, "iPr" means isopropyl, "nBu" means n-butyl and "Ph" means phenyl.

Particularly preferred embodiments of a compound of the formula (I) are those of the Examples section hereafter, particularly those of Examples 8 and 34, together with pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

The compounds of the formula (I) can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{1a}, X and Y are as previously defined for a compound of the formula (I) unless otherwise stated.

1. A compound of the formula (I) wherein Y is CO may be prepared by reaction of a compound of the formula:



(II)

with a compound of the formula:

$R^3R^4NCOZ^1$

(III)

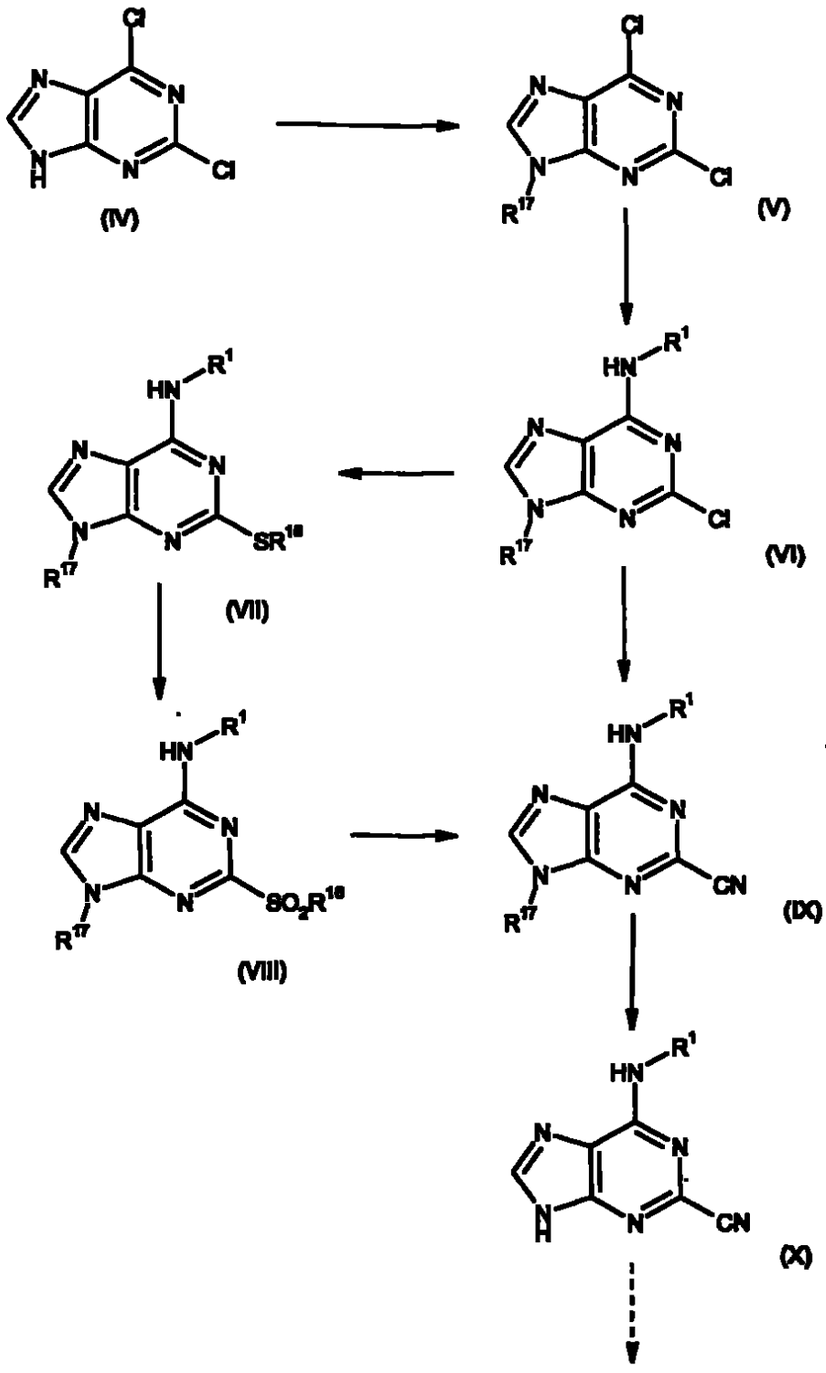
wherein Z^1 is a suitable leaving group such as chloro or 1H-imidazol-1-yl.

In a typical procedure the compounds are reacted together in a suitable solvent such as toluene, isopropanol or dichloromethane, or any combination thereof, optionally with heating such as at the reflux temperature of the solvent.

The compounds of the formula (III) may be prepared by conventional procedures.

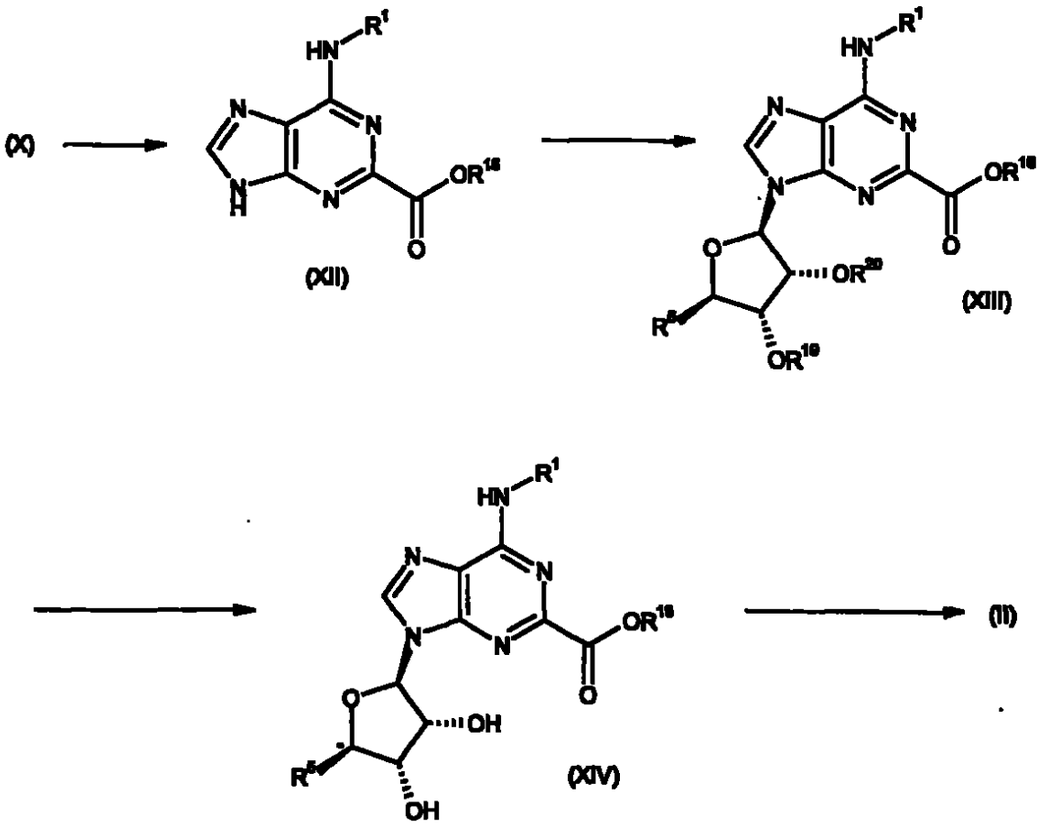
A compound of the formula (II) may be prepared as shown in Scheme 1.

Scheme 1


Cl
N
N
H
N
Cl
(IV)
Cl
N
N
R17
N
Cl
(V)
HN
R1
N
N
R17
N
Cl
(VI)
HN
R1
N
N
R17
N
SR18
(VII)
HN
R1
N
N
R17
N
SO2R18
(VIII)
HN
R1
N
N
R17
N
CN
(IX)
HN
R1
N
N
H
N
CN
(X)

5

Scheme 1 (continued)



wherein R^{16} is C_1-C_4 alkyl, R^{17} is a suitable protecting group such as tetrahydro-2H-pyran-2-yl, R^{18} is a suitable ester-forming group such as C_1-C_8 alkyl or benzyl, preferably C_1-C_4 alkyl, and R^{19} and R^{20} are either each a suitable protecting group such as acetyl or benzoyl, or, taken together, are a suitable protecting group such as C_1-C_8 alkylene optionally substituted by phenyl, e.g. 1,1-dimethylmethylene or phenylmethylene.

In a typical procedure, where R^{17} is tetrahydro-2H-pyran-2-yl, a chloropurine of the formula (IV) is N-protected by reaction with 3,4-dihydro-2H-pyran in the presence of a suitable acid catalyst such as p-toluenesulphonic acid (PTSA), benzenesulphonic acid, camphorsulphonic acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid or pyridinium p-toluenesulphonate, and

in a suitable solvent such as ethyl acetate, toluene, dichloromethane, dimethylformamide (DMF), tert-butyl methyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or acetonitrile, at from 0°C to the reflux temperature of the solvent. Preferably the reaction is carried out in ethyl acetate in the presence of PTSA with heating. Other suitable protecting groups R^{17} are mentioned in the Greene *et al* reference mentioned herein.

A compound of the formula (V) prepared may be converted to an amine of the formula (VI) by reaction with a compound of the formula:

$$R^1NH_2$$

(XVI).

The compounds are reacted in the presence of a suitable acid acceptor, e.g. triethylamine, 4-methylmorpholine or N-ethyldiisopropylamine, and in a suitable solvent such as methanol, ethanol or isopropanol at from room temperature to the reflux temperature of the solvent. Preferably, N-ethyldiisopropylamine and isopropanol are used under reflux conditions.

An amine of the formula (VI) is then reacted with a sodium or potassium thioalkoxide in a suitable solvent such as dimethylsulphoxide(DMSO), DMF or 1-methyl-2-pyrrolidinone, at from room temperature to the reflux temperature of the solvent. Preferably, sodium or potassium thiomethoxide in DMF at 100°C are used as the reaction conditions.

A thioether of the formula (VII) prepared is then oxidised to a sulphone of the formula (VIII) using a suitable oxidant such as Oxone (trade mark) (potassium peroxymonosulphate), dimethyl dioxirane, m-chloroperbenzoic acid or peracetic acid, optionally in the presence of a suitable base, e.g. sodium bicarbonate, and in a suitable solvent such as aqueous acetone or dichloromethane, at a temperature of from room temperature to 50°C. Preferably, Oxone (trade mark) and sodium bicarbonate are used in a aqueous acetone at room temperature.

A sulphone of the formula (VIII) may be converted to a nitrile of the formula (IX) by reaction with a suitable cyanide source such as potassium cyanide, zinc cyanide, sodium cyanide or copper cyanide, and in a suitable solvent such as DMSO, DMF, 1-methyl-2-pyrrolidinone, THF or acetonitrile, at a temperature of from room temperature to the reflux temperature of the solvent. Preferred conditions are potassium cyanide in DMF at 120°C.

Alternatively, a chloropurine of the formula (VI) may be converted to a nitrile of the formula (IX) using a suitable cyanide source, e.g. potassium cyanide, zinc cyanide, sodium cyanide or copper cyanide, and in a suitable solvent, e.g. DMF, DMSO, 1-methyl-2-pyrrolidinone, THF or acetonitrile, optionally in the presence of a suitable palladium catalyst, e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), or palladium(II) acetate in combination with triphenylphosphine, tri-o-tolylphosphine, *(R)*- or *(S)*- or racemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl or 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, and optionally in the presence of a suitable base, e.g. triethylamine, 4-methylmorpholine or N-ethyldiisopropylamine, at temperature of from room temperature to the reflux temperature of the solvent (optionally under pressure). Alternatively the reaction may be carried out by reacting a chloropurine of the formula (VI) with sodium or potassium cyanide in a suitable solvent such as DMSO, 1-methyl-2-pyrrolidinone or DMF, at from room temperature to the reflux temperature of the solvent. Preferably the reaction is carried out using zinc cyanide, triethylamine and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in DMF at 80-85°C under an elevated argon pressure.

A nitrile of the formula (IX) may be deprotected to provide a nitrile of the formula (X) under conventional conditions. For example, where R^{17} is tetrahydro-2H-pyran-2-yl, the deprotection may be carried out in the presence of a suitable acid as hydrochloric acid, trifluoroacetic acid, sulphuric acid, trichloroacetic acid, phosphoric acid, p-toluenesulfonic acid, benzenesulphonic acid, methanesulphonic acid or camphorsulphonic acid, and in a suitable solvent such as a C_1-C_4 alkanol that may optionally contain water, preferably at an elevated temperature such as the reflux temperature of the solvent. The pH

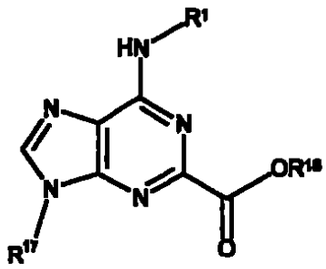
may be adjusted to between pH8 and pH11 in the work-up procedure with an aqueous base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate to generate the free base of the compound of the formula (X). Preferred conditions are using 2M aqueous hydrochloric acid in ethanol at room temperature or using trifluoroacetic acid in aqueous isopropanol under reflux conditions, followed by adjustment of the pH in the work-up to from pH 9-10.5 with aqueous sodium hydroxide solution.

A nitrile of the formula (X) may be converted to an ester of the formula (XII) by reaction with a sodium or potassium C_1-C_4 alkoxide in a corresponding C_1-C_4 alkanol solvent, optionally at an elevated temperature, and including an acid treatment during the work-up. Preferably, the reaction is carried out using sodium methoxide in methanol at the reflux temperature, with treatment with aqueous hydrochloric acid during the work-up.

Alternatively, an ester of the formula (XII) may be prepared by carbonylation of a compound of the formula (VI) with a compound of the formula:

$$R^{18}OH$$

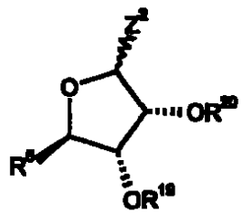
using carbon monoxide, optionally under pressure, together with a suitable palladium catalyst in the presence of a suitable base, e.g. a tertiary amine base, and optionally at an elevated temperature, to provide a compound of the formula:



(VIA)

Typically, a catalytic quantity of palladium (II) acetate together with a suitable ligand such as 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, triphenyl phosphine, tri-o-tolyl phosphine or BINAP (*(R)*- or *(S)*- or racemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), a suitable alcohol of the formula $R^{18}OH$, e.g. methanol, ethanol, 1-propanol, isopropanol, or 1-butanol (employed as the solvent also) and a base such as a triethylamine, Hunigs base (ethyldiisopropylamine), 4-methylmorpholine, sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium carbonate or caesium carbonate, are used under carbon monoxide, optionally under 1-3000kPa pressure in a sealed vessel at from 20 to 200°C. A compound of the formula (VIA) may be deprotected to provide a compound of the formula (XII) using suitable deprotection conditions such as those described for the conversion of a compound of the formula (IX) to a compound of the formula (X).

The ester of the formula (XII) may be coupled with a compound of the formula:



(XI)

wherein Z^2 is a suitable leaving group such as acetoxy, benzoyloxy, methoxy or halo, e.g. chloro, and R^{19} and R^{20} are suitable protecting groups as previously

defined, in the presence of a suitable acid or Lewis acid, e.g. trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate, preferably using an excess thereof. The reaction can be performed using a compound of the formula (XI) in the form of a 2R- or 2S- diastereoisomer, or as an epimeric mixture thereof. The reaction is typically carried out in a suitable solvent, e.g. 1,2-dimethoxyethane, dichloromethane, acetonitrile, 1,1,1-trichloroethane or toluene, or a mixture thereof, preferably by pre-treating the compound of the formula (XII) *in situ* with a suitable silylating agent, e.g. trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate, N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide, trimethylsilyl chloride or hexamethyldisilazane, optionally in the presence of a tertiary amine base, e.g. N-methylmorpholine, before adding a compound of the formula (XI). Elevated temperatures may be used in the reaction. Preferred conditions involve treating a compound of the formula (XII) first with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide in 1,1,1-trichloroethane, heating the reaction under reflux, before treatment with a solution of a compound of the formula (XI) and trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate in toluene and then heating at above 100°C. It will be appreciated that where a compound of the formula (XI) wherein R^5 is CH_2OH is to be used, the hydroxyl group may be suitably protected for the purpose of this reaction (see later R^{5A} definition), which can then be deprotected in the subsequent transformation to provide a compound of the formula (XIV).

Deprotection of a compound of the formula (XIII) may be achieved using conventional conditions, e.g., where R^{19} and R^{20} are each acetyl or benzoyl, under basic conditions such as using sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate or caesium carbonate in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, 1,2-dimethoxyethane, THF, DMF, acetone, 2-butanone or 4-methyl-2-pentanone, optionally also in the presence of water, at a temperature of from 0 to 80°C. Alternatively, either a tertiary amine base such as triethylamine, diisopropylethylamine or 4-methylmorpholine, in an alcohol solvent such as methanol, ethanol, isopropanol or 1-propanol may be used at a temperature of from 0 to 80°C, or a sodium or potassium C_1-C_4 alkoxide, e.g. sodium

methoxide or ethoxide, in a corresponding C_1-C_4 alkanol, e.g. methanol or ethanol, may be used. Further, an amine such as ammonia, methylamine, ethylamine, dimethylamine and a suitable solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, THF or dichloromethane can be used at a temperature of from 0 to 80°C. Preferably, sodium carbonate in methanol at room temperature is used.

An ester of the formula (XIV) may be converted to an amide of the formula (II) by reaction with a compound of the formula:

$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NHR^2$

(XV)

, optionally at an elevated temperature, optionally in an inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane or 2-methoxyethyl ether and optionally under pressure. Preferably, the reaction is carried out in the absence of solvent at a temperature of from 100-120°C. The skilled person will appreciate that to achieve the desired regioselectivity, a suitable protecting group (e.g. trifluoroacetyl) may optionally be used for this reaction located on a chosen N atom of a compound of the formula (XV), and the protected intermediate prepared subsequently deprotected.

A compound of the formula (II) may also be prepared by aminocarbonylation reaction of a compound of the formula (XVII) with a compound of the formula:

$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NHR^2$

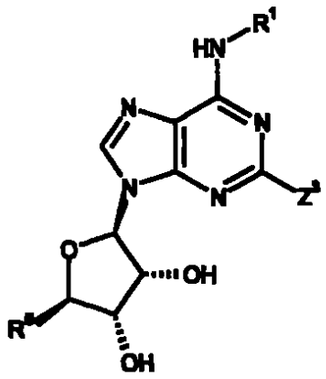
(XV)

by a similar procedure to that described for the conversion of a compound of the formula (XVII) to a compound of the formula (I) below. The skilled person will appreciate that to achieve the desired regioselectivity, a suitable protecting

group (e.g. trifluoroacetyl) may optionally be used for this reaction located on a chosen N atom of a compound of the formula (XV)), and the protected intermediate prepared subsequently deprotected.

A compound of the formula (XI) or (XV) may be prepared by conventional procedures.

2. The compounds of the formula (I) wherein Y is CO may be prepared by aminocarbonylation reaction of a compound of the formula:



(XVII)

wherein Z^3 is a suitable leaving group such as bromo, iodo, -Sn(C_1-C_{12} alkyl)$_3$ or CF_3SO_2O-, preferably iodo, with a compound of the formula:

$R^{15}NH$-X-NR^2-Y-NR^3R^4

(XVIII)

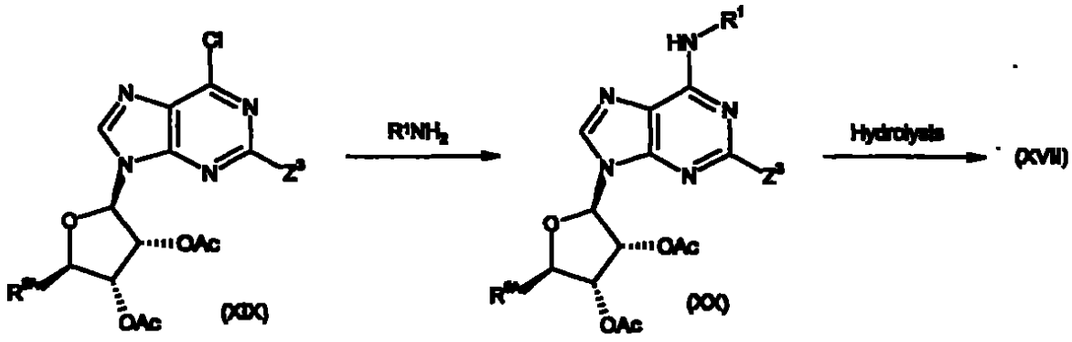
in the presence of carbon monoxide and a suitable coupling catalyst (it will be appreciated that this route may also be used for compounds of the formula (I) where Y is other than CO). Preferably, the catalyst is a palladium (II) catalyst, more preferably 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium (II)

(optionally as a 1:1 complex with dichloromethane). Alternatively, palladium (II) acetate may be used in the presence of a suitable ligand such as 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, triphenylphosphine, tri(o-tolyl)phosphine or (R)-, (S)- or racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl.

In a typical procedure the reaction is carried out in a sealed vessel in the presence of carbon monoxide at an elevated pressure, e.g. about 345kPa (50psi), at an elevated temperature, e.g. about 60°C, and in a suitable solvent, e.g. tetrahydrofuran, methanol or ethanol. Optionally, a suitable organic base may be present such as tertiary amine, e.g. triethylamine, N-ethyldiisopropylamine or 4-methylmorpholine.

The intermediates of the formula (XVII) can be prepared as shown in Scheme 2.

Scheme 2



wherein, R^{5A} is as defined hereafter, Z^3 is as previously defined for a compound of the formula (XVII) and "Ac" is acetyl (although it will be appreciated that alternative suitable protecting groups as exemplified herein may be used in this transformation).

In a typical procedure a compound of the formula (XIX) is reacted with an amine of the formula:

R^1NH_2

(XVI)

in the presence of a suitable acid acceptor, e.g. triethylamine, and in a suitable solvent, e.g. acetonitrile, at an elevated temperature, if necessary. The product of the formula (XX) obtained can be deprotected by hydrolysis to provide a compound of the formula (XVII) by a conventional procedure such as by using a suitable inorganic base, e.g. sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate or caesium carbonate, and in a suitable solvent, e.g. methanol, ethanol, isopropanol, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dimethylformamide, acetone, 2-butanone or 4-methyl-2-pentanone, optionally under aqueous conditions, at from 0°C to the reflux temperature of the solvent, e.g. room temperature. Alternatively, the deprotection can be carried out using a suitable amine base such as triethylamine, diisopropylethylamine, 4-methylmorpholine, ammonia, methylamine, ethylamine or dimethylamine in a suitable solvent such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, tetrahydrofuran or dichloromethane at from 0°C to the reflux temperature of the solvent.

An intermediate of the formula (XIX) can be prepared by a conventional procedure.

An intermediate of the formula (XVIII) may be prepared by reacting a compound of the formula:

$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NHR^{2}$

(XV)

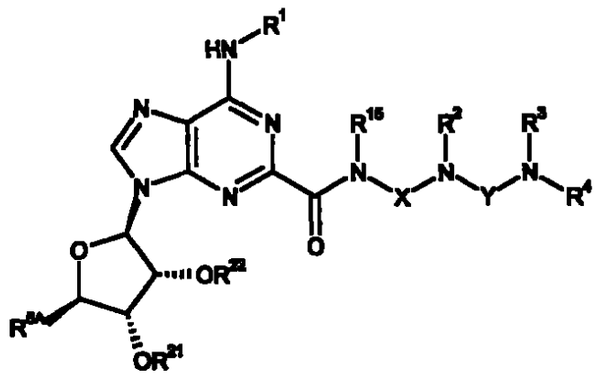
with a compound of the formula:

$R^{3}R^{4}NCOZ^{1}$

(III)

under similar conditions to those previously described for the conversion of compounds of the formulae (II) and (III) to a compound of the formula (I). The skilled person will appreciate that to achieve the desired regioselectivity, a suitable protecting group (e.g. trifluoroacetyl) may optionally be used for this reaction located on a chosen N atom of a compound of the formula (XV) and the protected intermediate prepared subsequently deprotected.

3. A compound of the formula (I) wherein Y is CO may be prepared by deprotection of a compound of the formula:



(XXI)

wherein R^{21} and R^{22} are either each a suitable protecting group such as acetyl or benzoyl, or, taken together, are a suitable protecting group such as C_1-C_8 alkylene optionally substituted by phenyl, e.g. 1,1-dimethylmethylene or phenylmethylene, R^{5A} is CH_2OH, CH_2OR^{23} or $CONR^{14}R^{14}$ and R^{23} is a suitable protecting group such as acetyl or benzoyl (it will be appreciated that this route may also be used for compounds of the formula (I) where Y is other than CO).

Conventional deprotection conditions may be used and will depend on the nature of the protecting groups R^{21}, R^{22} and R^{23} to be removed. Further, the skilled person will realise that the protecting groups R^{21}, R^{22} and R^{23} may be removed all together, separately or in any combination to provide a compound

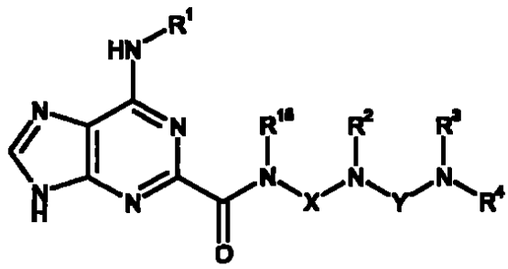
of the formula (I). For example, where R^{5A} is CH_2OR^{23}, either R^{21} and R^{22} may first be deprotected followed then by R^{23}, or *vice-versa*. In a typical procedure where R^{21}, R^{22} and R^{23} are each acetyl, the deprotection is achieved using a suitable inorganic base, e.g. sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate or caesium carbonate, and in a suitable solvent, e.g. methanol, ethanol, isopropanol, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dimethylformamide, acetone, 2-butanone or 4-methyl-2-pentanone, optionally under aqueous conditions, at from 0°C to the reflux temperature of the solvent, e.g. room temperature. Alternatively, the deprotection can be carried out using a suitable amine base such as triethylamine, diisopropylethylamine, 4-methylmorpholine, ammonia, methylamine, ethylamine or dimethylamine in a suitable solvent such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, tetrahydrofuran or dichloromethane at from 0°C to the reflux temperature of the solvent, or using a sodium or potassium C_1-C_4 alkoxide, e.g. sodium methoxide or ethoxide, in a corresponding C_1-C_4 alkanol, e.g. methanol or ethanol.

In a typical procedure, where R^{21} and R^{22} taken together are 1,1-dimethylmethylene, a compound of the formula (XXI) may be deprotected by treatment with a suitable acid such as hydrochloric acid, trifluoroacetic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, pyridinium p-toluenesulphonate, p-toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, methanesulphonic acid, acetic acid or formic acid, or a mixture thereof, or an acidic ion-exchange resin, optionally in the presence of a suitable solvent, e.g. ethanol, and optionally under aqueous conditions. The reaction may be carried out at an elevated temperature such as at the reflux temperature of the solvent.

Deprotection of a compound of the formula (XXI) to provide a compound of the formula (I) may also be accomplished *in situ* following the conversion of a compound of the formula (XXII) to a compound of the formula (XXI) as described below. Here, where R^{21}, R^{22} and R^{23} are each acetyl, the deprotection method using inorganic base is preferred, e.g. the reaction mixture containing a

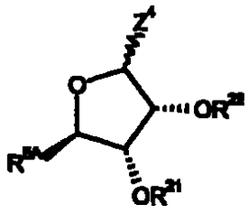
compound of the formula (XXI) is treated with aqueous sodium hydroxide solution in 1,2-dimethoxyethane at from 5-20°C.

A compound of the formula (XXI) may be prepared by coupling a compound of the formula:



(XXII)

with a compound of the formula:

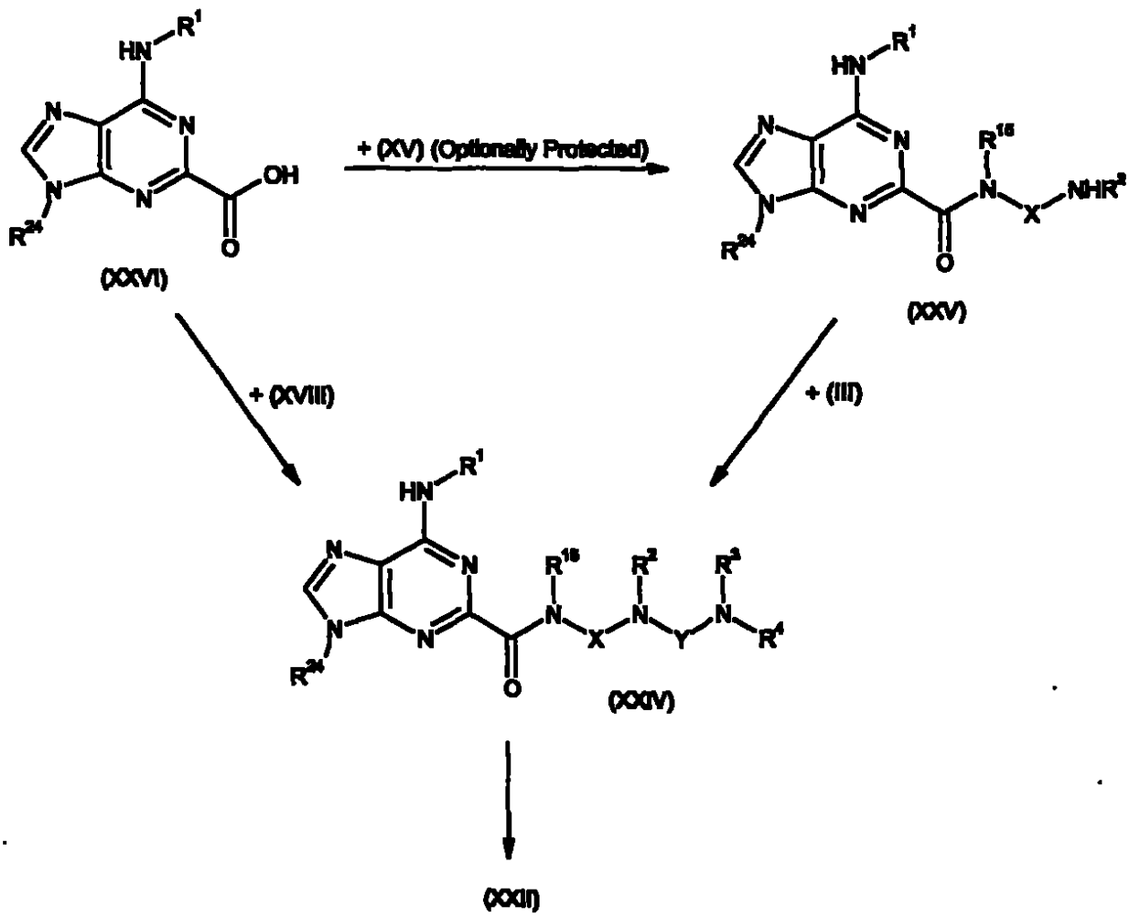


(XXIII)

wherein Z^4 is a suitable leaving group such as acetoxy, benzoyloxy, methoxy or halo, e.g. chloro, under similar conditions to those previously described for the conversion of a compound of the formula (XII) to (XIII).

A compound of the formula (XXII) may be prepared using conventional procedures as illustrated in Scheme 3. Such methods may be adapted from those previously described herein.

Scheme 3



wherein R^{24} is a suitable protecting group such as tetrahydro-2H-pyran-2-yl.

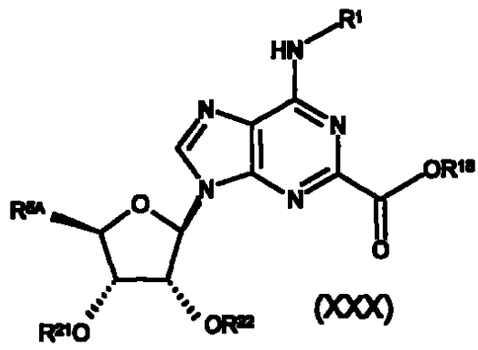
An acid of the formula (XXVI) may be prepared using conventional procedures, e.g. by basic hydrolysis of a compound of the formula (IX) such as by using aqueous sodium hydroxide solution followed by acidification in the work-up.

A compound of the formula (XXIII) may be prepared by conventional procedures.

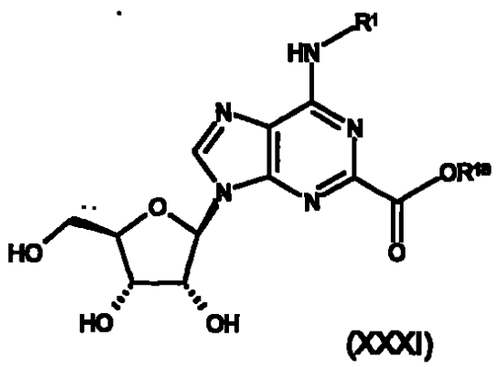
A compound of the formula (XXI) where R^{6A} is $CONR^{14}R^{14}$ may also be prepared as shown in Scheme 4.

Scheme 4

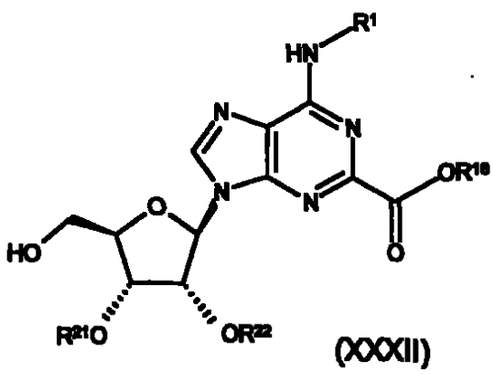
(XII)



(XXX)

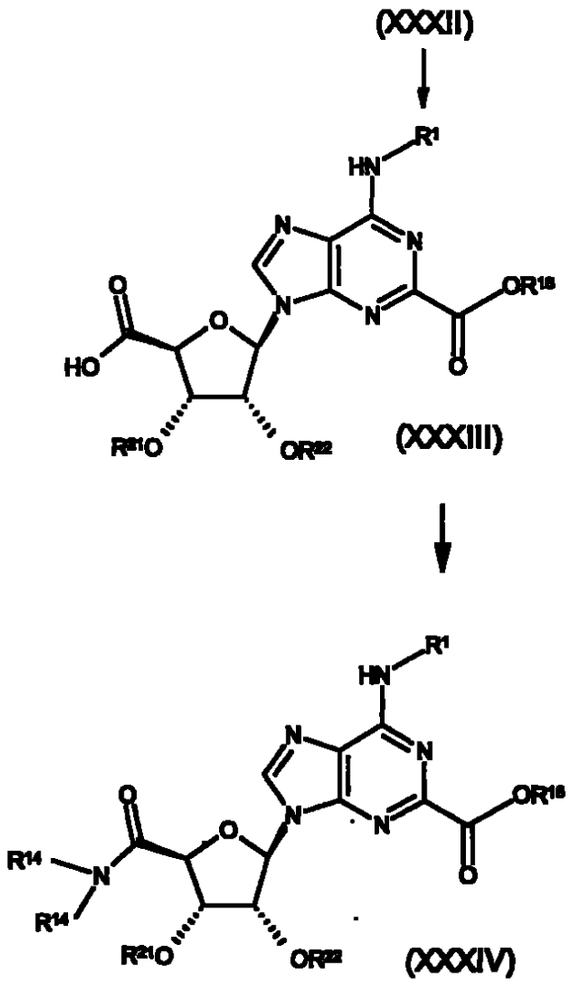


(XXXI)



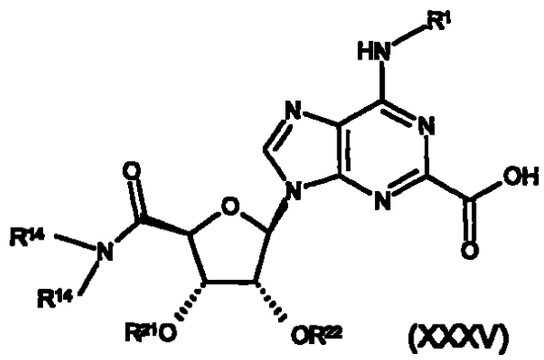
(XXXII)

Scheme 4 (cont'd)



Scheme 4 (cont'd)

(XXXIV)



(XXXV)

(XXI)

In a typical procedure a compound of the formula (XII) is reacted with a compound of the formula (XXIII) where R^{9A} is CH_2OR^{23} using similar conditions to those previously described for the conversion of a compound of the formula (XII) to (XIII).

The compound of the formula (XXX) prepared may be deprotected under conventional conditions, e.g. where R^{21-23} are each acetyl, using a suitable base such as sodium carbonate, potassium carbonate, sodium ethoxide, sodium methoxide or potassium tertiary-butoxide in the presence of a suitable alcohol solvent, e.g. ethanol, optionally in the presence of another solvent such as 1,2-dimethoxyethane, optionally in the presence of water and optionally at an elevated temperature for up to 24 hours, and also optionally directly using the crude reaction mixture from the previous step.

The compound of the formula (XXXI) prepared may be protected with a suitable protecting group or suitable protecting groups. Where R^{21} and R^{22}, taken together, represent 1,1-dimethylmethylene, this may be carried out by reaction with acetone, or a ketal of acetone, or a combination of both, in the presence of an acid such as hydrochloric acid, p-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, sulphuric acid, phosphoric acid or trifluoroacetic acid, in a solvent such as acetone, toluene, dichoromethane or tetrahydrofuran, optionally at an elevated temperature. Preferably, the reaction is carried out using acetone and 2,2-dimethoxypropane in the presence of sulphuric acid.

Alternatively, a compound of the formula (XXX) may be converted directly to a compound of the formula (XXXII) by selective enzymatic hydrolysis, e.g. using a suitable lipase enzyme.

The compound of the formula (XXXII) prepared may be oxidised to a carboxylic acid of the formula (XXXIII) in either one step by treatment with a suitable oxidising agent in a suitable solvent or in two steps by treatment first with a suitable oxidising agent in a suitable solvent to generate the corresponding aldehyde and then subsequent treatment with a suitable oxidising agent in a suitable solvent. Typical single step conditions include treatment of th primary alcohol with an oxidising agent such as chromic acid,

sodium periodate, chromium trioxide, potassium permanganate, sodium chlorite, sodium hypochlorite or oxygen, in a suitable solvent such as acetonitrile, dichloromethane, toluene or ethyl acetate, optionally in the presence of an appropriate catalyst such as ruthenium trioxide, ruthenium chloride, 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy free radical or platinum, optionally in the presence of a catalyst such as sodium hypochlorite, sodium bromide or potassium bromide, optionally in the presence of water, optionally in the presence of a phase transfer catalyst such as tetra-butylammonium bromid , benzyl triethylammonium chloride or tetra-butyl ammonium chloride, optionally in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or sodium hydroxide, and optionally in the presence of additional additives such as sodium chloride. Suitable two step conditions include initial treatment with an oxidising agent such as the Swern reagent, tetrapropylammonium perruthenate, pyridinum dichromate, pyridinium chlorochromate, sulphur trioxide-pyridine complex or 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(*1H*) –one in a suitable solvent, and optionally in the presence of a an additional oxidant such as N-methylmorpholine-N-oxide, and then treatment of the intermediate aldehyde with another suitable oxidant such as such as chromic acid, sodium periodate, chromium trioxide, potassium permanganate, sodium chlorite, sodium hypochlorite or oxygen, in a suitable solvent such as acetonitrile, dichloromethane, toluene or ethyl acetate, optionally in the presence of an appropriate catalyst such as ruthenium trioxide, ruthenium chloride, 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy free radical or platinum, optionally in the presence of an additional catalyst such as sodium hypochlorite, sodium bromide or potassium bromide, optionally in the presence of water, optionally in the presence of a phase transfer catalyst such as tetra-butylammonium bromide, benzyl triethylammonium chloride or tetra-butyl ammonium chloride, optionally in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or sodium hydroxide, and optionally in the presence of additional additives such as sodium chloride. Preferred

conditions include treatment of the alcohol of the formula (XXXII) with a catalytic amount of 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy free radical in acetonitrile, in the presence of water and sodium dihydrogen phosphate, followed by addition of aqueous sodium hypochlorite (catalytic amount) and aqueous sodium chlorite at an elevated temperature. Alternatively, the alcohol of the formula (XXXII) is treated with 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy free radical (catalytic amount) and sodium hypochlorite in dichloromethane in the presence of water, sodium bicarbonate and a catalytic amount of tetrabutylammonium bromide.

The carboxylic acid of the formula (XXXIII) prepared may be converted to an amide of the formula (XXXIV) using conventional coupling conditions such as by activating the acid using a suitable activating agent, optionally in the presence of a catalyst, and then treating with an excess of the amine of the formula:

$$HNR^{14}R^{14}$$

in a suitable solvent. Typically, the reaction is carried out by treatment of the acid with an activating agent such as N'N'-carbonyldiimidazole, thionyl chloride, oxalyl chloride or phosphorus oxychloride in a solvent such as THF, DMF, ethyl acetate, acetonitrile, toluene, acetone or dichloromethane at a temperature of from 0 to 100°C for 1-20 hours, followed by addition of the amine or an acid addition salt thereof, optionally in the presence of a tertiary amine acid acceptor such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-methylmorpholine, at from 0 to 100°C. Alternatively, the acid is reacted with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide then 1-hydroxy-7-azabenzotriazole or 1-hydroxybenzotriazole hydrate, followed by the amine in the presence of an excess of 4-methylmorpholine, triethylamine or ethyldiisopropylamine in THF, DMF, ethyl acetate, acetonitrile, toluene, acetone or dichloromethane, at room temperature. The reaction can also be carried out by reacting the acid with benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium

hexafluorophosphate, bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate or Mukaiyama's reagent (2-chloro-1-methylpyridinium iodide) and the amine in the presence of 4-methylmorpholine, triethylamine or ethyldiisopropylamine in THF, DMF, dichloromethane or ethyl acetate at room temperature. Preferably the reaction is carried out by initial treatment of the acid with N'N'-carbonyldiimidazole in ethyl acetate, followed by addition of the amine, in THF.

The compound of the formula (XXXIV) prepared may be hydrolysed to provide a carboxylic acid of the formula (XXXV) under conventional ester hydrolysis conditions such as by using an alkali metal base in a suitable solvent in the presence of water, optionally at an elevated temperature, followed by treatment with acid to generate the carboxylic acid. In a typical reaction, the reaction is carried out using lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide in a solvent such as aqueous ethanol, methanol, isopropanol, butanol, industrial methylated spirits, tetrahydrofuran, DMF, 1,2-dimethoxyethane at from 0 to 100°C. Preferably, the reaction is carried out using sodium hydroxide in a mixture of methanol and water at 20-65°C.

The acid of the formula (XXXV) prepared may be converted to an amide of the formula (XXI) using conventional coupling conditions such as by activating the acid with a suitable activating agent, optionally in the presence of a catalyst, and then treating with an excess of the amine of the formula:

$$R^{16}NH\text{-}X\text{-}NR^{2}\text{-}Y\text{-}NR^{3}R^{4}$$

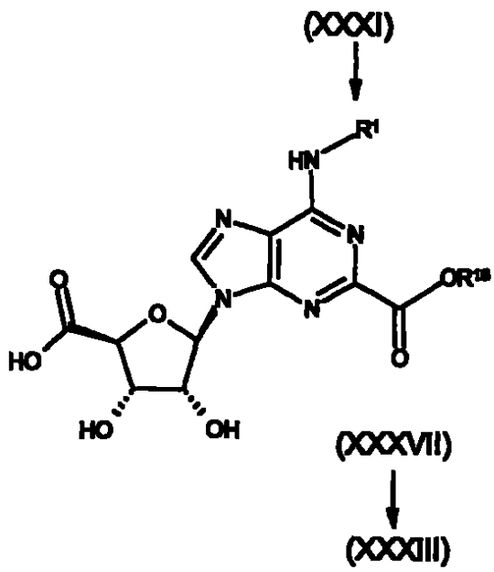
(XVIII)

in a suitable solvent. In a typical procedure the acid is treated with an activating agent such as N'N'-carbonyldiimidazole, thionyl chloride, oxalyl chloride or phosphorus oxychloride in a solvent such as THF, DMF, ethyl acetate, acetonitrile, toluene, acetone or dichloromethane at from 0 to 100°C, followed by addition of the amine or an acid addition salt thereof, optionally in the presence of a tertiary amine such as triethylamine, ethyldiisopropylamine or N-

methylmorpholine, at from 0 to 100°C. Alternatively, the acid is reacted with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide then 1-hydroxy-7-azabenzotriazole or 1-hydroxybenzotriazole hydrate, followed by the amine in the presence of an excess of 4-methylmorpholine, triethylamine or ethyldiisopropylamine in THF, DMF, ethyl acetate, acetonitrile, toluene, acetone or dichloromethane, at room temperature. The reaction can also be carried out by reacting the acid with benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate, bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate or Mukaiyama's reagent (2-chloro-1-methylpyridinium iodide) and the amine in the presence of 4-methylmorpholine, triethylamine or ethyldiisopropylamine in THF, DMF, dichloromethane or ethyl acetate at room temperature. Preferably, the reaction is carried out by initial treatment of the acid with N'N'-carbonyldiimidazole in dichloromethane, followed by addition of the amine, optionally in the form of a suitable acid addition salt such as a hydrochloride salt, and in the presence of an acid acceptor such as triethylamine, at room temperature.

A compound of the formula (XXXIII) may also be prepared as shown in Scheme 5.

Scheme 5



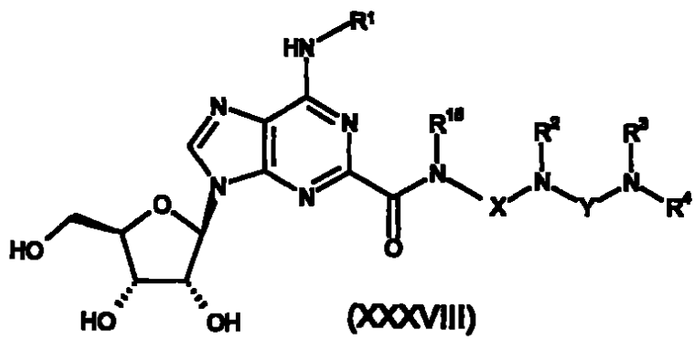
A triol of the formula (XXXI) may be selectively oxidised to provide a diol of the formula (XXXVII), typically using a selective oxidising agent such as sodium hypochlorite in the presence of a catalytic amount of 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy free radical and bromide ion (provided as sodium bromide, potassium bromide or tetraalkylammonium bromide), or using oxygen in the presence of a platinum catalyst, in a suitable solvent such as water, acetonitrile, dichloromethane, toluene or ethyl acetate or in a mixture of an organic solvent and water together with a phase transfer catalyst such as tetrabutylammonium bromide, tetrabutylammonium chloride or benzyltriethylammonium chloride.

The diol of the formula (XXXVII) may be protected using a suitable protecting group or suitable protecting groups. Where the protecting group is 1,1-dimethylmethylene this may be achieved by reaction with acetone, or a derivative of acetone, in the presence of a acidic reagent. In a typical reaction the diol is reacted with acetone, or a ketal of acetone such as 2,2-dimethoxypropane, or a combination of both, in the presence of an acid such as hydrochloric acid, p-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, sulphuric acid, phosphoric acid or trifluoroacetic acid and in a solvent such as acetone, toluene, dichoromethane or tetrahydrofuran, optionally at an elevated temperature.

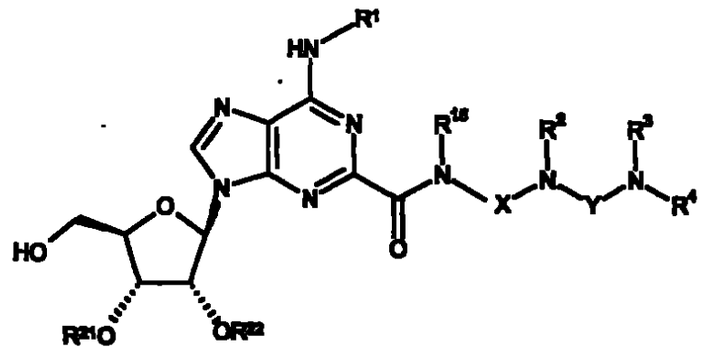
A compound of the formula (XXI) where R^{5A} is $CONR^{14}R^{14}$ may also be prepared as shown in Scheme 6.

Scheme 6

(XXI)



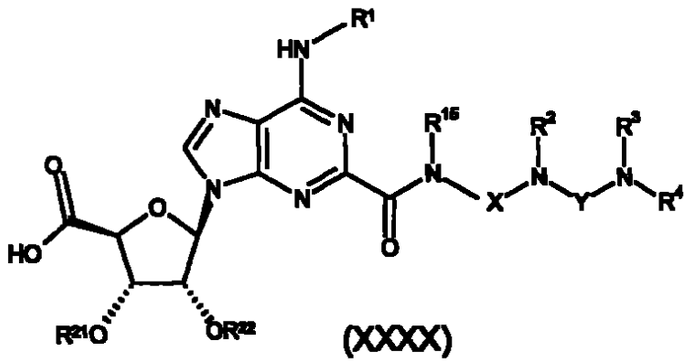
(XXXVIII)



(XXXIX)

Scheme 6 (cont'd)

(XXXIX)



(XXXX)

(XXI)

In a typical procedure, a compound of the formula (XXI) where R^{8A} is CH_2OR^{23} where R^{21-23} are suitable protecting groups such as acetyl is deprotected under conventional conditions such as by treatment with a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium ethoxide, sodium methoxide or potassium tertiary-butoxide in a suitable alcohol solvent, optionally in the presence of another solvent such as 1,2-dimethoxyethane, optionally in the presence of water and optionally at an elevated temperature.

The compound of the formula (XXXVIII) prepared may be selectively protected under conventional conditions. Where R^{21} and R^{22}, taken together, represent 1,1-dimethylmethylene, this may be achieved by reacting the triol with acetone, or a ketal of acetone such as 2,2-dimethoxypropane, or a combination of both, in the presence of an acid such as hydrochloric acid, p-

toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, sulphuric acid, phosphoric acid or trifluoroacetic acid and in a solvent such as acetone, toluene, dichoromethane or tetrahydrofuran, optionally at elevated temperature.

Alternatively, a compound of the formula (XXI) may be converted directly to a compound of the formula (XXXIX) by selective enzymatic hydrolysis, e.g. using a suitable lipase enzyme.

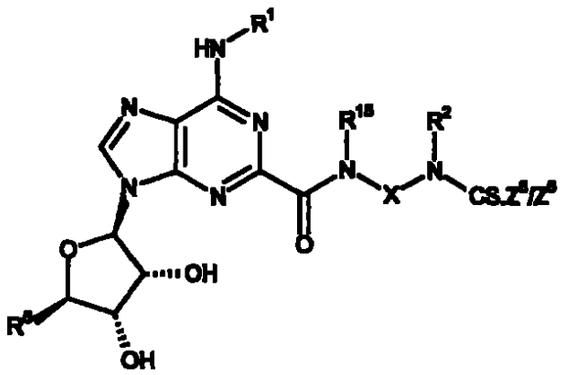
The alcohol of the formula (XXXIX) may be oxidised to an acid of the formula (XXXX) using similar conditions to those previously described for the conversion of a compound of the formula (XXXII) to (XXXIII).

The acid of the formula (XXXX) may be converted to an amide of the formula (XXI) using similar conditions to those previously described for the conversion of a compound of the formula (XXXIII) to (XXXIV).

4. A compound of the formula (I) wherein Y is CS may be prepared by the reaction of a compound of the formula:

$Z^5CS.Z^6$

, wherein Z^5 and Z^6 are each a suitable leaving group, with a compound of the formula (II), followed by reaction of the intermediate of the formula:



(XXIVA)

obtained with an amine of the formula:

R^3R^4NH.

Z^5 and Z^6 may be the same or different and are typically selected from -S(C_1-C_6 alkyl) or 1H-imidazol-1-yl.

5. A compound of the formula (I) wherein Y is SO_2 may be prepared by reaction of a compound of the formula:

$R^3R^4NSO_2Z^7$

(XXVII)

wherein Z^7 is a leaving group, with compound of formula (II), optionally in the presence of an acid acceptor. A compound of formula (XXVII) can be prepared by conventional activation procedures from a compound of the formula:

$R^3R^4NSO_3H$

(XXVIII),

e.g. using PCl_5 where Z^7 is Cl. A compound of the formula (XXVIII) may be prepared by reacting chlorosulphonic acid with an amine of the formula:

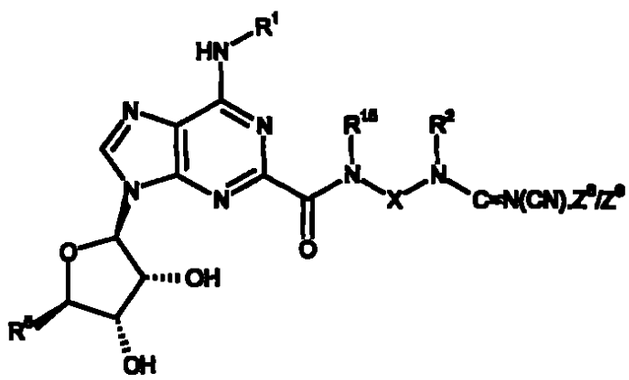
R^3R^4NH.

6. A compound of the formula (I) wherein Y is C=N(CN) may be prepared by the reaction of a compound of the formula:

$Z^5C=N(CN).Z^6$

(XXIX)

wherein Z^5 and Z^6 are each a leaving group, with a compound of the formula (II), followed by reaction of the intermediate of the formula:



(XXIVB)

obtained with an amine of the formula:

R^3R^4NH.

Z^5 and Z^6 may be the same or different, e.g. -S(C_1-C_6 alkyl), preferably –SCH_3. In a typical procedure, a solution of a compound of the formula (II) in a suitable solvent, such as ethanol, is treated with dimethylcyanothioimidocarbamate, preferably at room temperature. When the reaction is substantially complete an amine of the formula R^3R^4NH is added and the reaction mixture is heated, preferably at reflux, to provide the required product.

7. Any compound of the formula (I) may be prepared by reaction of an ester of the formula (XIV) with an amine of the formula:

$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NR^{2}\text{-}Y\text{-}NR^{3}R^{4}$

(XVIII)

, optionally at an elevated temperature, optionally in an inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane or 2-methoxyethyl ether and optionally under pressure. Preferably, the reaction is carried out in the absence of solvent at a temperature of from 100-120°C.

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials using in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Examples and Preparations hereto. In particular, suitable protection and deprotection procedures are well-known in the art, e.g. as described in Greene *et al*, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons Ltd..

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 colorometrically 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 pharmaceutical 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, multi-particulates, gels, films, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications. The compounds of the formula (I) may also be administered as fast-dispersing or fast-dissolving dosage forms or in the form of a high energy dispersion or as coated particles. Suitable formulations of the compounds of the formula (I) may be in coated or uncoated form, as desired.

Such solid pharmaceutical compositions, for example, tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), disintegrants such as sodium starch glycollate, 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, sodium stearyl fumarate, sodium lauryl sulphate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

General Example

A formulation of the tablet could typically contain from 0.01mg to 500mg of active compound whilst tablet fill weights may range from 50mg to 1000mg. An example of a formulation for a 10mg tablet is illustrated below:

Ingredient	%w/w
Compound of the formula (I) or salt	10.000*
Lactose	64.125
Starch	21.375
Croscarmellose sodium	3.000
Magnesium Stearate	1.500

* Quantity adjusted in accordance with drug activity.

The tablets can be manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet or dry granulation process. The tablet cores may be coated with appropriate overcoats.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin or HPMC 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, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion or needleless injection techniques. For such parenteral administration, they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, a co-solvent and/or 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 0.00001 to 100 mg/kg, preferably from 0.0001 to 100 mg/kg (in single or divided doses).

Thus tablets or capsules of the compound of the formula (I) may contain from 0.01 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 (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist) or nebuliser, with or without 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, a further perfluorinated hydrocarbon such as Perflubron (trade mark) 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 (optionally, aqueous ethanol) or a suitable agent for dispersing, solubilising or extending release and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the formula (I), a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as l-leucine, mannitol or magnesium stearate.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1μg to 10mg of a compound of the formula (I) or a salt thereof and the actuation volume may vary from 1 to 100μl. A typical formulation may comprise a compound of the formula (I) or salt thereof, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride.

Aerosol or dry powder formulations are preferably arranged so that each metered dose or "puff" containe from 1 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 1μg 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 or dusting powder. The compounds of the formula (I) may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the pulmonary, vaginal or rectal routes.

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.

The compounds of the formula (I) may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

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 having A2a receptor agonist activity;

(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;

(ix) 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, male factor infertility, female factor infertility, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, dermatitis, 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;

(x) a method of treatment of a mammal, including a human being, with a A2a receptor agonist 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;

(xi) 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;

(xii) 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;

(xiii) a method as in (xii) 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;

(xiv) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat septic shock, male erectile dysfunction, male factor infertility, female factor infertility, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, dermatitis, 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, 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

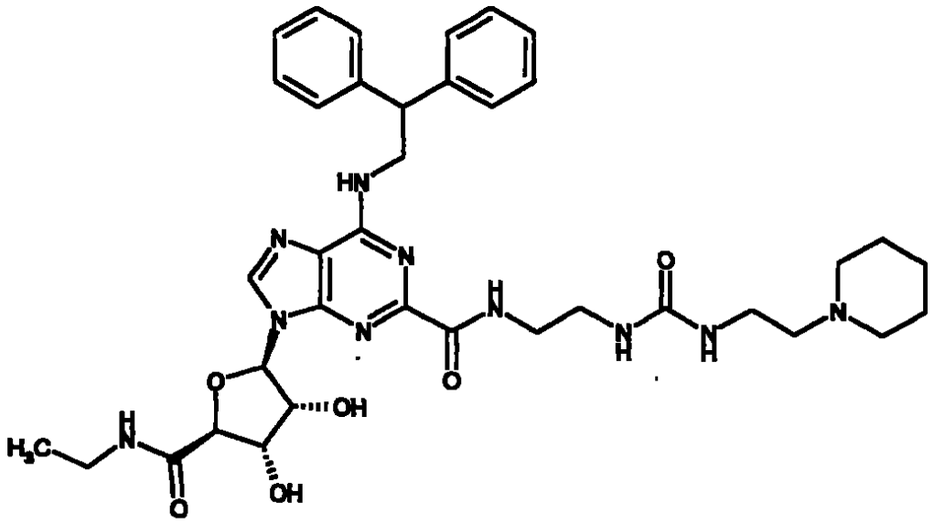
(xv) certain novel intermediates disclosed herein.

In the Examples and Preparations that follow, "THF" means tetrahydrofuran, "DMSO" means dimethylsulphoxide and "TLC" means thin layer chromatography.

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

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-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide



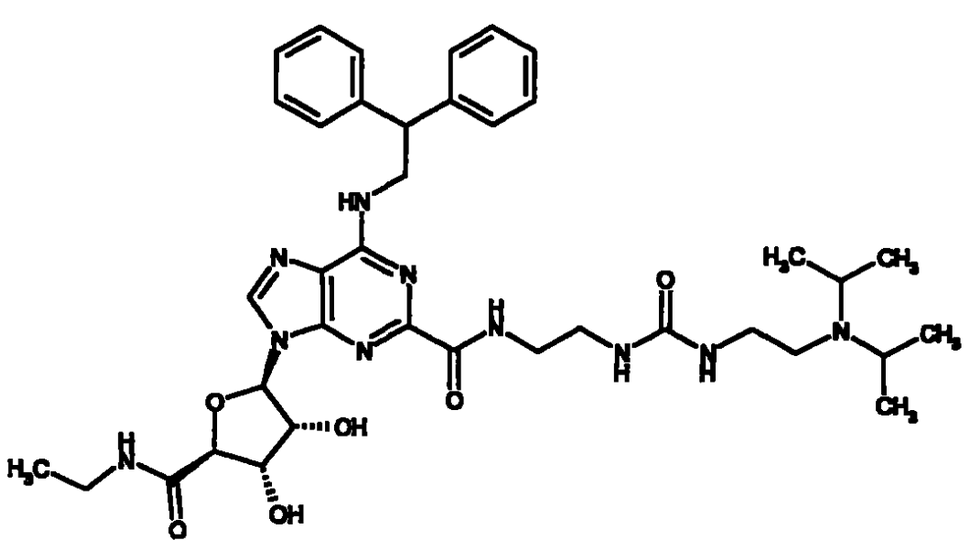
N-(2-Aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 10) (90 mg, 0.15 mmol) and *N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 18) (36 mg, 0.16 mmol) were dissolved in dichloromethane (3 ml). Toluene (4 ml) and isopropanol (1 ml) were added and the dichloromethane removed by evaporation at atmospheric pressure. The residual solution was heated under reflux for four hours. TLC analysis showed the reaction to be incomplete so further *N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (25 mg, 0.11 mmol) was added and heating continued for four hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column

chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 1, by volume). Product containing fractions were evaporated and the resulting solid triturated with diethyl ether, filtered and dried to afford the title compound as a white powder (60 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (1H, s), 7.35-7.20 (10H, m), 5.90 (1H, m), 4.90-4.60 (4H, m), 4.40 (2H, m), 3.60-3.00 (8H, m), 2.45-2.25 (6H, m), 1.60-1.40 (6H, m), 1.00 (3H, t).
LRMS (thermospray) : m/z [MH$^+$] 729.

EXAMPLE 2

N-[2-[([2-(Diisopropylamino)ethyl]amino)carbonyl)amino]ethyl]-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-carboxamide



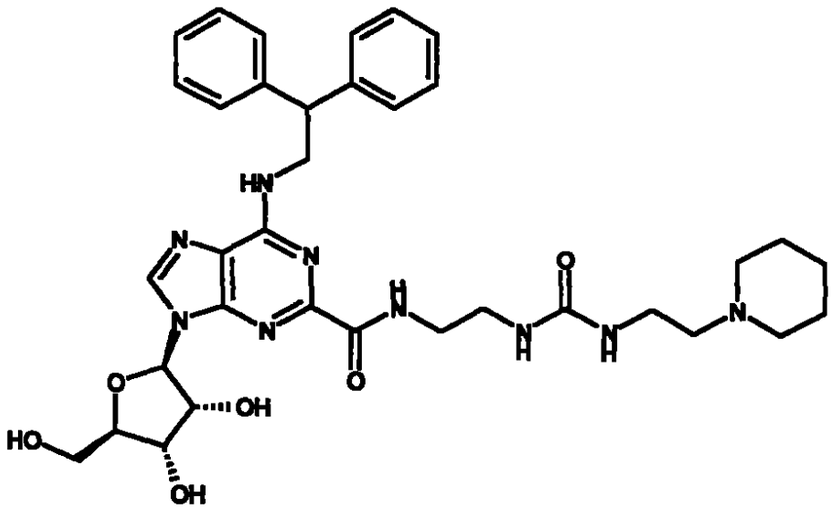
N-(2-Aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 10) (90 mg, 0.16 mmol) and *N*-[2-

(diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 19) (40 mg, 0.17 mmol) were dissolved in dichloromethane (3 ml). Toluene (4 ml) and isopropanol (1 ml) were added and the dichloromethane removed by evaporation at atmospheric pressure. The residual solution was then heated under reflux for four hours. TLC analysis showed the reaction to be incomplete so further *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (30 mg, 0.13 mmol) was added and heating continued for a further four hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue 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 (60 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ : 8.15 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.15 (1H, m), 4.70-4.50 (3H, m), 4.40-4.30 (3H, m), 3.60-3.10 (6H, m), 3.05-2.85 (4H, m), 2.45 (2H, m), 1.00-0.85 (15H, m).
LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 745.

EXAMPLE 3

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-[([2-(1-piperidinyl)ethyl]amino)carbonyl)amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



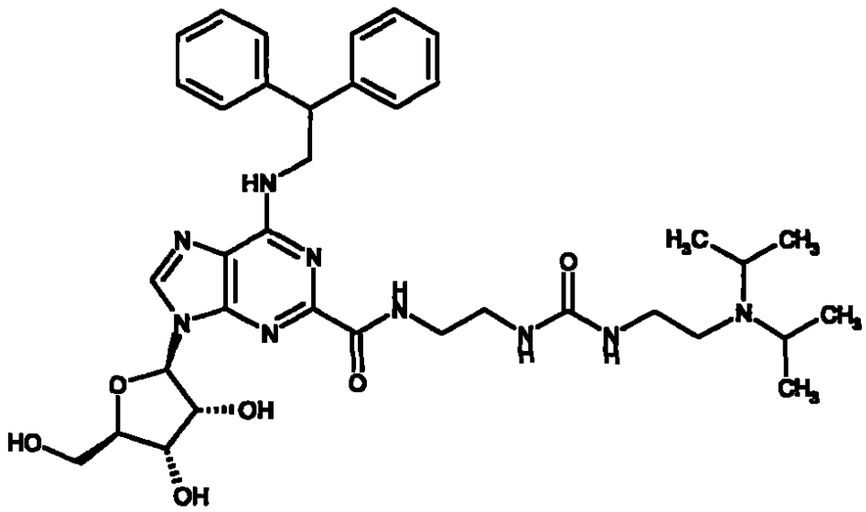
N-(2-Aminoethyl)-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9H-purine-2-carboxamide (Preparation 17) (90 mg, 0.17 mmol) and *N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 18) (40 mg, 0.18 mmol) were dissolved in a mixture of toluene (4 ml) and isopropanol (1 ml) and the solution heated under reflux for four hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (85 : 15 : 1.5, by volume). Product containing fractions were evaporated and the resulting solid triturated with diethyl ether, filtered and dried to afford the title compound as a white powder (85 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ : 7.95 (1H, s), 7.35-7.15 (10H, m), 5.85 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.40-4.20 (5H, m), 4.00 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.50-3.30 (3H, m), 3.10 (2H, m), 2.35-2.15 (6H, m), 1.50-1.30 (6H, m). LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 688.

EXAMPLE 4

51
49

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-*N*-[2-[([2-(diisopropylamino)ethyl]amino)carbonyl)amino]ethyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxamide

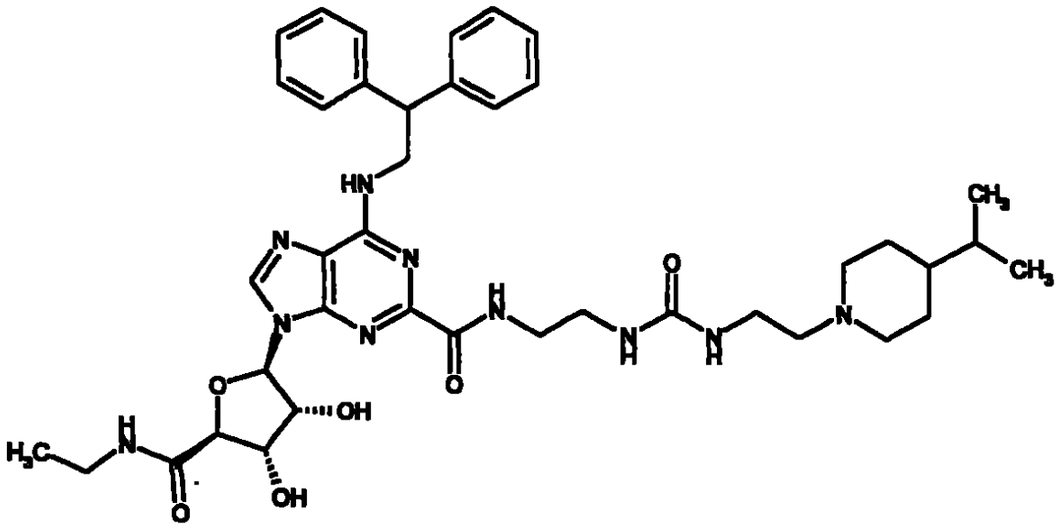


N-(2-Aminoethyl)-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9H-purine-2-carboxamide (Preparation 17) (90 mg, 0.17 mmol) and *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 19) (50 mg, 0.19 mmol) were dissolved in a mixture of toluene (4 ml) and isopropanol (1 ml) and the solution heated under reflux for four hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (85 : 15 : 1.5, by volume). Product containing fractions were evaporated and the resulting solid triturated with diethyl ether, filtered and dried to afford the title compound as a white powder (85 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) δ : 8.00 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 5.85 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.40-4.20 (4H, m), 4.15 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.60-3.30 (4H, m), 3.05-2.85 (4H, m), 2.45 (2H, m), 0.90 (12H, d).
LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 704.

EXAMPLE 5

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

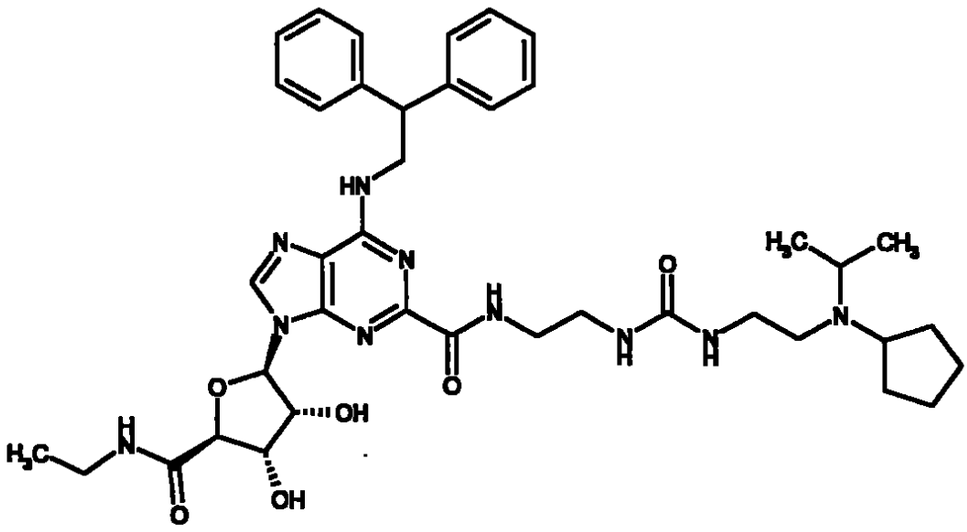


Prepared from *N*-(2-aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 10) and *N*-[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 22) by a similar method to Example 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 5.95 (1H, d), 4.75 (1H, br s), 4.50-4.20 (5H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.10 (2H, m), 0.95 (3H, t), 0.90 (1H, m), 0.80 (6H, d).
LRMS (thermospray) : m/z [MH$^+$] 772.

EXAMPLE 6

N-(2-{[({2-[Cyclopentyl(isopropyl)amino]ethyl}amino)carbonyl]amino}ethyl)-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-carboxamide

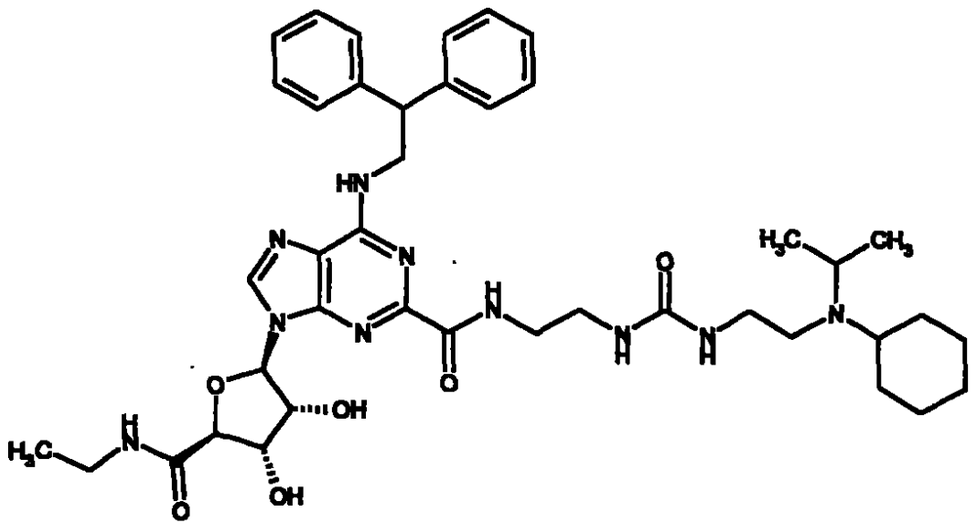


Prepared from *N*-(2-aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 10) and *N*-{2-[cyclopentyl(isopropyl)amino]ethyl}-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 26) by a similar method to Example 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ : 8.15 (1H, s), 7.35-7.15 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.70 (2H, m), 4.55 (1H, m), 4.40-4.30 (3H, m), 3.60-2.90 (10H, m), 2.60-2.40 (2H, m), 1.70-1.20 (8H, m), 1.00-0.90 (9H, m).

EXAMPLE 7

N-(2-[[([2-[Cyclohexyl(isopropyl)amino]ethyl]amino)carbonyl]amino)ethyl)-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-carboxamide



Prepared from *N*-(2-aminoethyl)-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-carboxamide (Preparation 10) and *N*-[2-[cyclohexyl(isopropyl)amino]ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 29) by a similar method to Example 1.

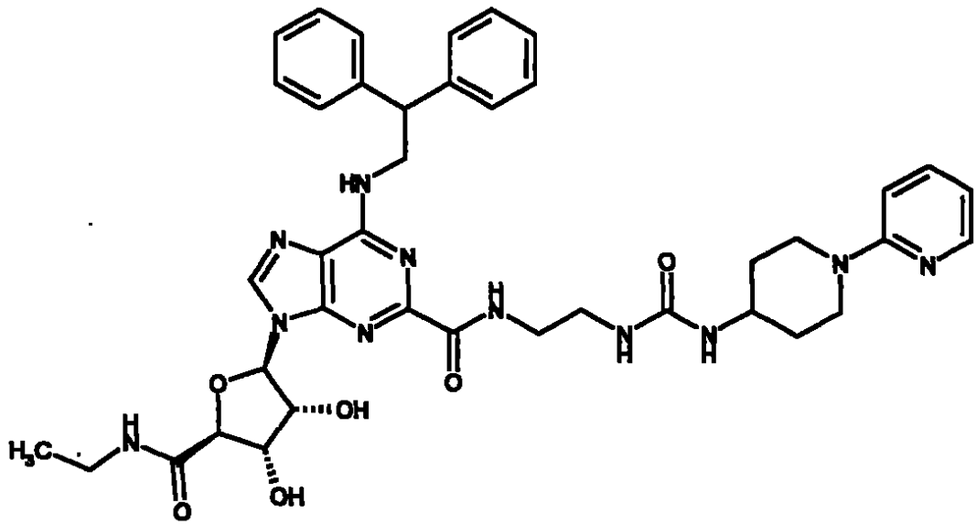
^{1}H-NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.05 (1H, m), 4.70-4.55 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.40-4.25 (3H, m), 3.60-2.90 (10H, m), 2.60-2.40 (3H, m), 1.75-1.60 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.20-1.05 (6H, m), 1.00-0.90 (9H, m).

LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 786.

51

EXAMPLE 8

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-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



Prepared from *N*-(2-aminoethyl)-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-carboxamide (Preparation 10) and *N*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 30) by a similar method to Example 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, m), 8.00 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.40-7.30 (4H, m), 7.25-7.20 (4H, m), 7.10 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.55 (1H, m), 6.10 (1H, m), 4.50-4.35 (4H, m), 4.00 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.85 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.00 (3H, m).

LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 778.

EXAMPLES 9-27

The compounds of following tabulated Examples were prepared by a similar method to that of Example 1 using the appropriate amine and imidazolide starting materials.

Table 1 shows the compound structures and Table 2 the analytical data for each compound.

The term "n-Bu" in Table 1 means n-butyl.

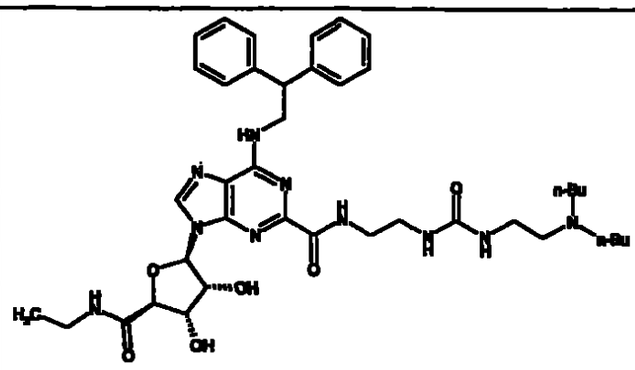
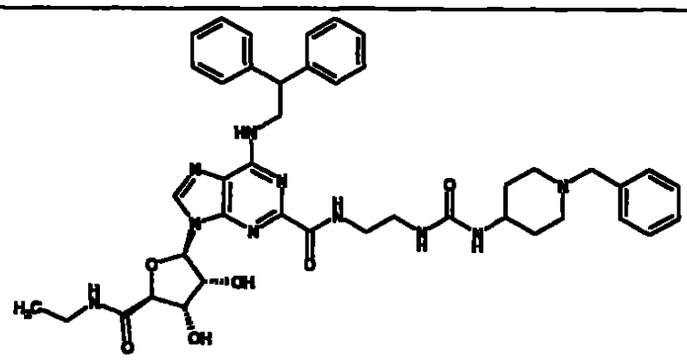
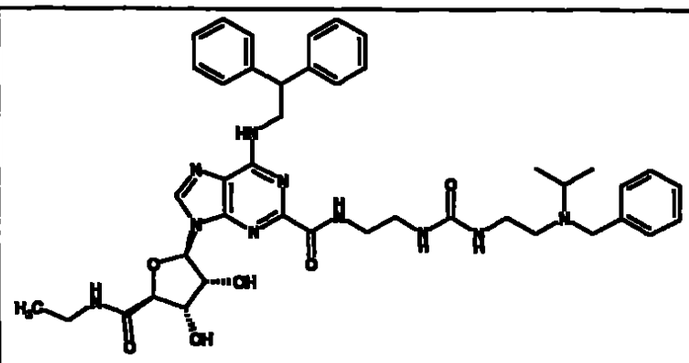
The imidazolide starting material for Examples 13, 24 and 25 may be prepared as described in Monatsh. Chem., 88, 35 (1957).

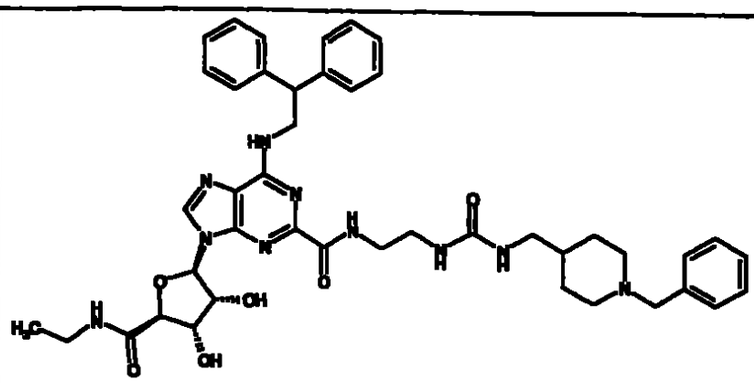
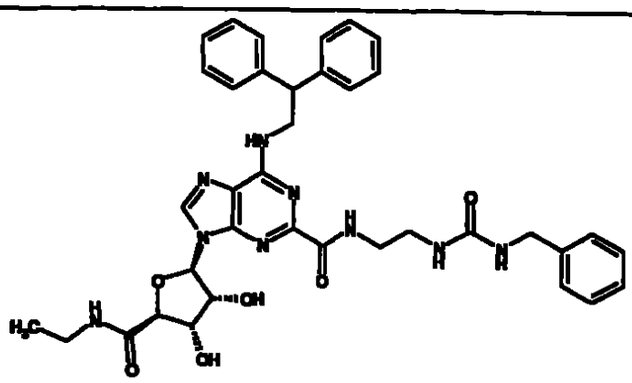
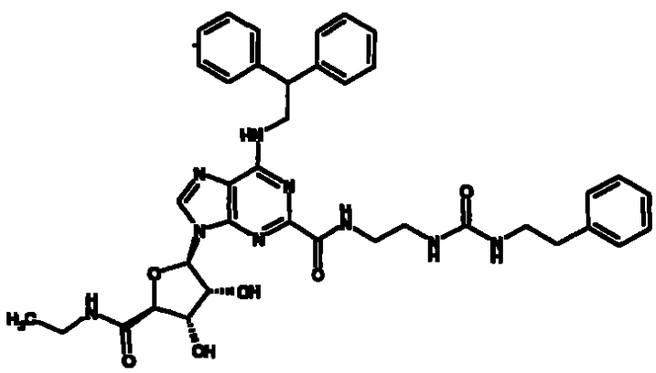
The imidazolide starting material for Example 14 and 26 may be prepared as described in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 11, 1205 (1996).

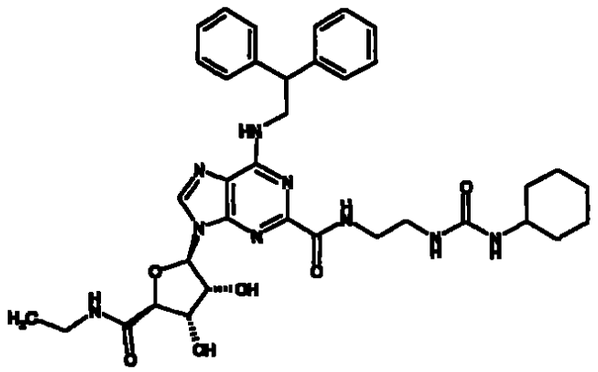
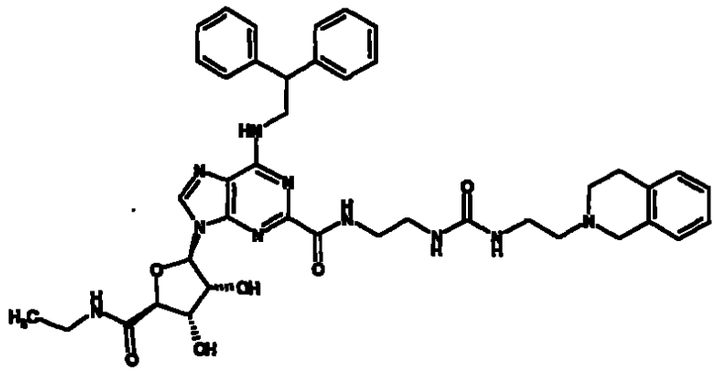
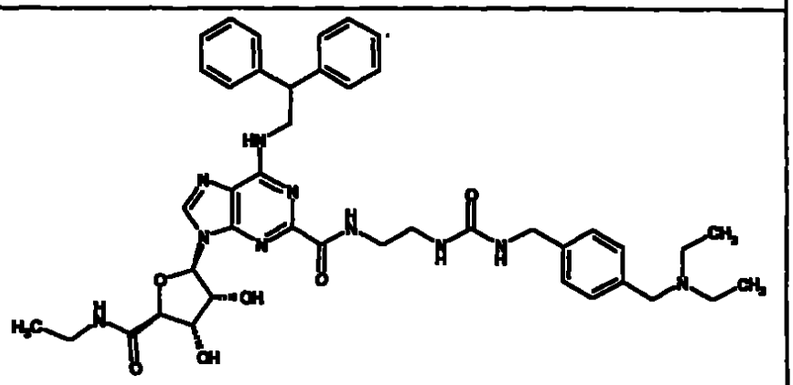
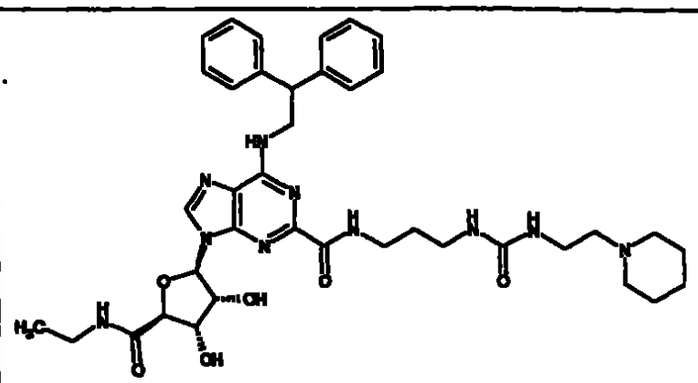
The imidazolide starting material for Example 15 may be prepared as described in Justus Liebigs Ann. Chem., 648, 72 (1961).

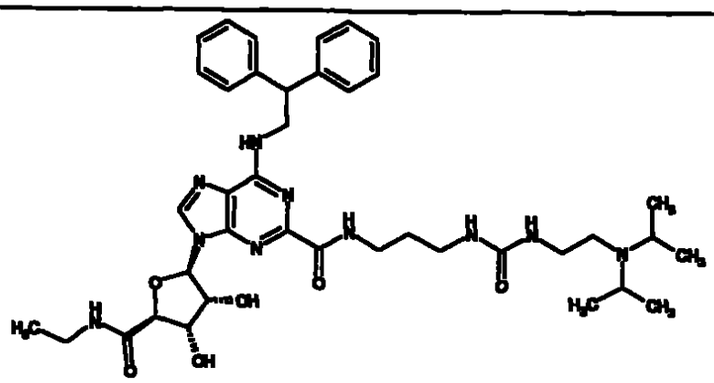
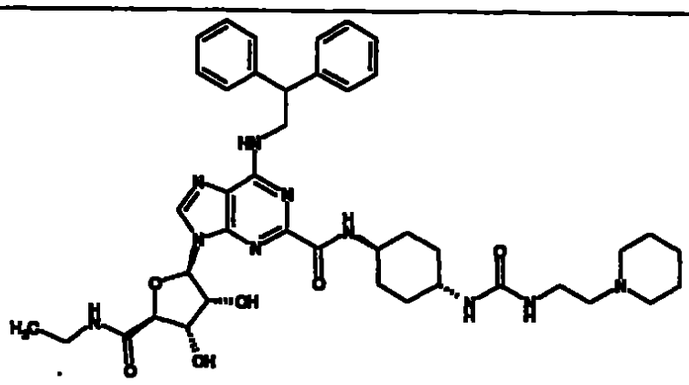
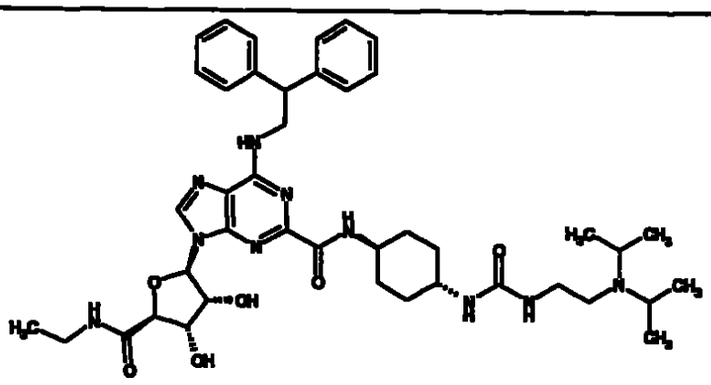
52

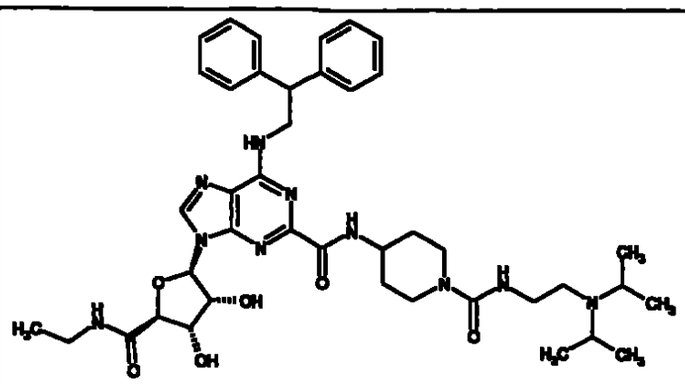
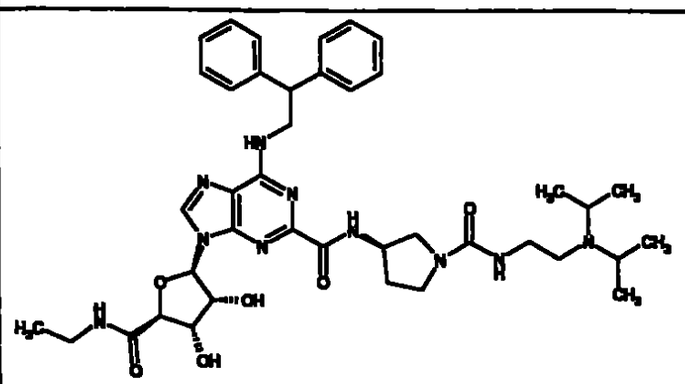
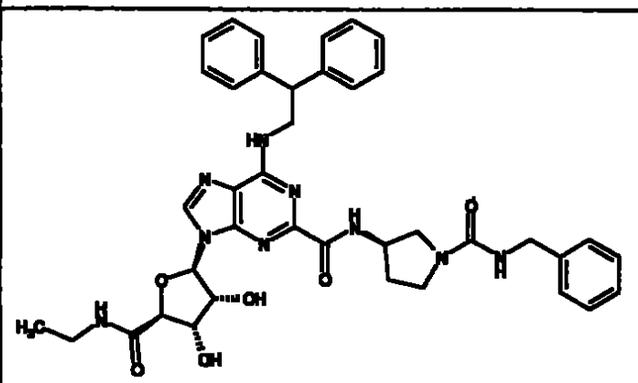
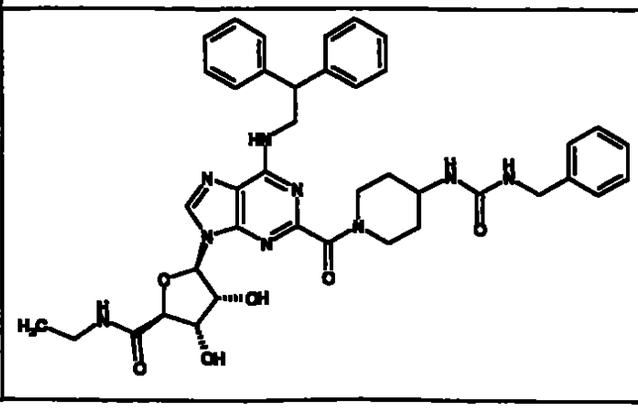
TABLE 1

Example No.	Compound
9	
10	
11	

12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	

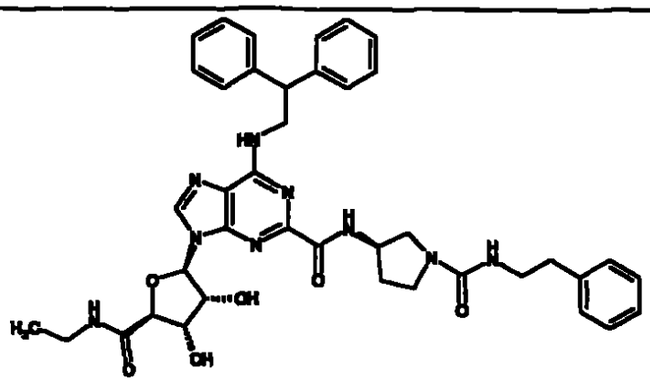
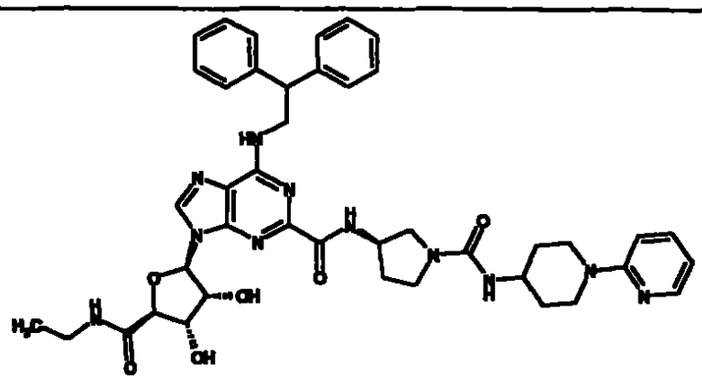
26	
27	

TABLE 2

Example No.	^{1}H-NMR (400 MHz) + solvent	LRMS (electrospray) : m/z
9	($CDCl_3$/CD_3OD) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.00 (1H, d), 4.80 (1H, br s), 4.60-4.25 (5H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.40-1.35 (4H, m), 1.20 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.80 (6H, t).	[MH$^+$] 773
10	($CDCl_3$/CD_3OD) δ : 8.35 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.30-7.10 (15H, m), 5.95 (1H, m), 5.20 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.55-4.45 (2H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.60-3.20 (10H, m), 2.65 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.00-1.80 (2H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.20 (1H, m), 1.05-0.90 (3H, m).	[MH$^+$] 792
11	($CDCl_3$/CD_3OD) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (15H, m), 6.05 (1H, m), 4.70-4.55 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.40-4.25 (3H, m), 3.55-3.15 (8H, m), 3.00-2.80 (3H, m), 2.45 (1H, m), 1.00-0.90 (9H, m).	[MH$^+$] 794

12	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.35 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (15H, m), 6.05 (1H, m), 4.75 (1H, br s), 4.65 (1H, br s), 4.50 (1H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.60-3.10 (10H, m), 3.00-2.85 (2H, m), 2.75 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.40-1.10 (3H), 0.90 (3H, m).	[MH^+] 806
13	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.05 (15H, m), 6.00 (1H, br s), 4.50 (2H, br s), 4.45 (1H, s), 4.35-4.20 (6H, m), 3.50-3.15 (6H, m), 0.95 (3H, t).	[MH^+] 708 [MNa^+] 730
14	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.40 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.30-7.00 (15H, m), 6.10 (1H, br s), 4.65-4.50 (3H, m), 4.35-4.20 (3H, m), 3.60-3.15 (6H, m), 2.60 (2H, m), 0.95 (3H, t).	[MH^+] 722, [MNa^+] 744
15	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.15 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.05 (1H, m), 4.70-4.20 (6H, m), 3.60-3.20 (7H, m), 1.70 (2H, m), 1.60-1.40 (3H, m), 1.20 (2H, m), 1.00-0.90 (6H, m).	[MH^+] 700, [MNa^+] 722

16	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.05 (1H, s), 7.30-7.00 (13H, m), 6.90 (1H, m), 6.00 (1H, m), 4.70-4.60 (2H, m), 4.40-4.20 (4H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.55-3.10 (8H, m), 2.90-2.60 (6H, m), 0.90 (3H, m).	[MH^+] 778
17	(CD_3OD) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.05 (15H, m), 6.00 (1H, br s), 4.50 (2H, br s), 4.45 (1H, s), 4.35-4.20 (6H, m), 3.50-3.15 (6H, m), 0.95 (3H, t).	[MH^+] 598, [MNa^+] 620
18	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.60 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.30-7.15 (10H, m), 6.05 (1H, d), 4.80 (1H, br s), 4.50-4.30 (5H, m), 3.60-3.15 (8H, m), 2.45-2.35 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.05 (3H, t).	[MH^+] 744
19	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.15 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.05 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.50-3.10 (6H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.45 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.00-0.90 (15H, m).	[MH^+] 760

20	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.50 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.40-7.20 (10H, m), 6.50 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.60-4.35 (3H, m), 4.30-4.20 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.40-3.20 (3H, m), 2.60-2.40 (6H, m), 2.15-2.00 (4H, m), 1.65-1.20 (10H, m), 1.20 (3H, t).	[MH^+] 784
21	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.30 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.30-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.50-3.20 (3H, m), 3.10 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.00 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.05 (3H, t), 1.00-0.90 (12H, m).	[MH^+] 800
22	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.50-4.25 (5H, m), 4.05 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.40-2.90 (8H, m), 2.60 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.10-1.00 (15H, m).	[MH^+] 786

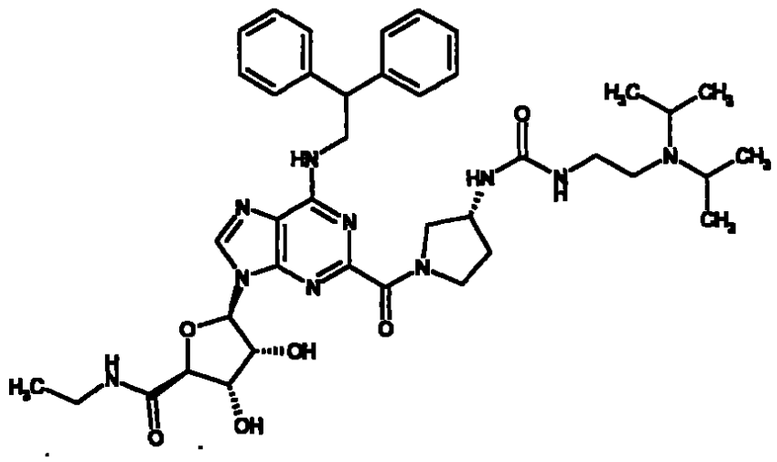
23	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.50-4.25 (7H, m), 4.05 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.60-3.10 (8H, m), 2.60 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.10-1.00 (15H, m).	[MH$^+$] 771
24	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.40-7.10 (15H, m), 6.70 (1H, m), 6.10 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.50-4.30 (4H, m), 3.80 (1H, m), 3.60-3.20 (7H, m), 2.30 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.05 (3H, t).	[MH$^+$] 735
25	(CD_3OD) δ : 8.20 (1H, s), 7.30-7.10 (15H, m), 5.95 (1H, m), 4.70-4.40 (4H, m), 4.30-4.20 (4H, m), 3.80 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.30-3.00 (4H, m), 2.00-1.80 (2H, m), 2.40 (2H, m), 1.10 (3H, t).	[M-H$^+$] 746
26	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.40-7.10 (15H, m), 6.10 (1H, m), 4.60-4.20 (7H, m), 3.70 (1H, m), 3.50-3.20 (6H, m), 2.80 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.00 (3H, t).	[M-H$^+$] 746

27	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.35-7.20 (8H, m), 7.10 (2H, m), 6.80 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.05 (1H, m), 4.60-4.15 (8H, m), 3.80-3.65 (2H, m), 3.50-3.20 (4H, m), 2.85 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.00 (3H, t).	$[M-H^+]$ 802

60
58

EXAMPLE 28

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-{[(3*R*)-3-[([2-(Diisopropylamino)ethyl]amino]carbonyl)amino]pyrrolidinyl}-carbonyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



A solution of 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-carboxylic acid (Preparation 39) (200 mg, 0.37 mmol), *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-*N'*-[(3*R*)-pyrrolidinyl]urea (Preparation 44) (106 mg, 0.41 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (79 mg, 0.41 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (5 mg, 0.037 mmol) in dichloromethane (5 ml) was stirred at room temperature for 14 hours. Water (1 ml) was added and the organic layer separated. The aqueous phase was extracted with more dichloromethane (2 X 1 ml) and the combined extracts dried over anhydrous magnesium sulphate. Solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 1, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (80 : 20 : 1, by volume). After

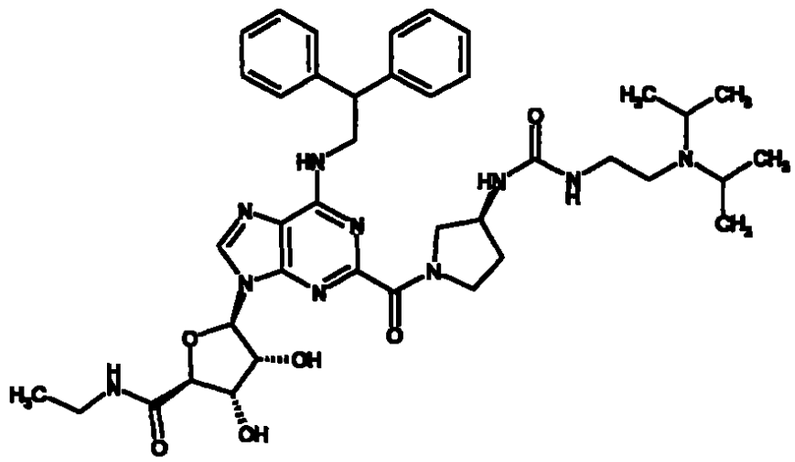
evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (0.1 g, 35 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 5.95 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.30-4.10 (4H, m), 3.70-3.40 (4H, m), 3.30-3.00 (7H, m), 2.50 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.10-0.90 (15H, m).

LRMS : m/z [MH^+] 771.

EXAMPLE 29

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-({(3*S*)-3-[([2-(Diisopropylamino)ethyl]amino)carbonyl]amino}pyrrolidinyl)-carbonyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



Prepared from 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-carboxylic acid (Preparation 39) and *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-*N'*-[(3*S*)-

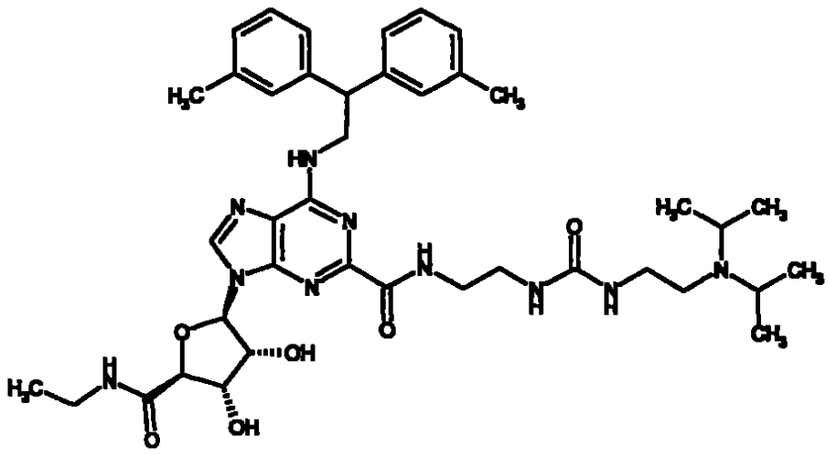
pyrrolidinyl]urea (Preparation 45) by the same method as Example 28. The title compound was obtained as a white powder.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 5.95 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.30-4.10 (4H, m), 3.80-3.60 (4H, m), 3.10-2.90 (7H, m), 2.55 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.30 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.10-0.90 (15H, m).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 769.

EXAMPLE 30

6-[[2,2-Bis(3-methylphenyl)ethyl]amino]-*N*-[2-[({[2-(diisopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)-amino]ethyl]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



A solution of (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoyloxy)-2-(6-[[2,2-bis(3-methylphenyl)ethyl]amino}-2-iodo-9*H*-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 48) (200 mg,

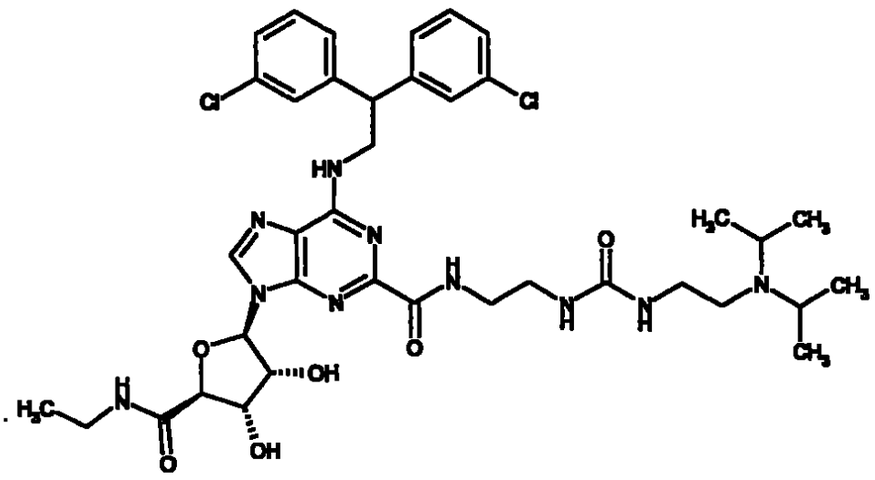
0.24 mmol), *N*-(2-aminoethyl)-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea (Preparation 52) (270 mg, 1.18 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (27 mg, 0.024 mmol) in THF (5 ml) was carbonylated at 60 °C and 345 KPa under a carbon monoxide atmosphere for 14 hours. TLC analysis showed the desired product together with partially deprotected material. To achieve complete removal of the benzoate protecting groups, solvent was evaporated under reduced pressure, the residue dissolved in methanol (10 ml), sodium carbonate (10 mg) added and the mixture allowed to stir at room temperature for 24 hours. Solvent was again evaporated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol (90 : 10, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 1, by volume). After evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (0.11 g, 61 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.20-7.10 (6H, m), 6.95 (2H, m), 6.10 (1H, m), 4.45-4.35 (4H, m), 3.55-3.00 (10H, m), 2.55 (2H, m), 2.30 (6H, s), 1.10-0.90 (15H, m).

LRMS : m/z [MH$^+$] 773.

EXAMPLE 31

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



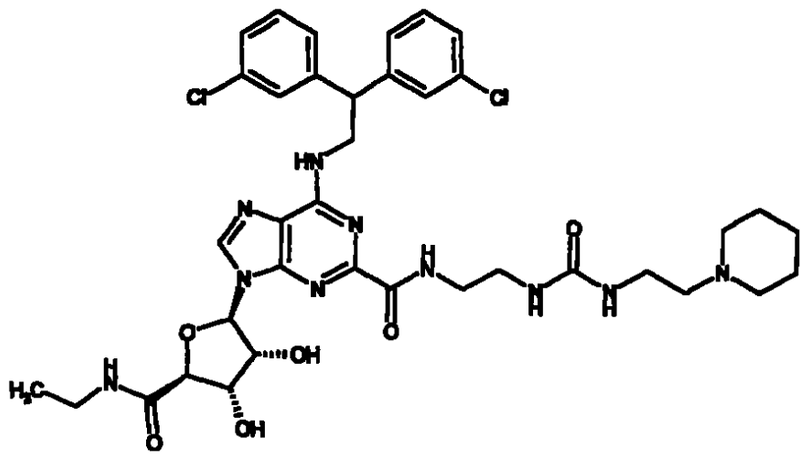
Prepared from (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoyloxy)-2-(6-{[2,2-bis(3-chlorophenyl)ethyl]amino}-2-iodo-9*H*-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 49) and *N*-(2-aminoethyl)-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea (Preparation 52) by a similar method to Example 30. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.45-7.15 (6H, m), 6.10 (1H, m), 4.50-4.40 (4H, m), 3.60-3.20 (6H, m), 3.05 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.45 (2H, m), 1.05 (3H, t), 0.90 (12H, d).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 815.

EXAMPLE 32

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



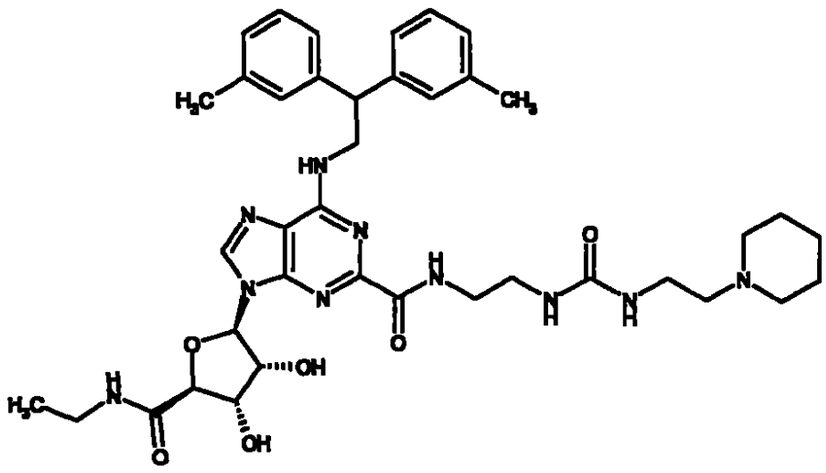
Prepared from (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoyloxy)-2-(6-[[2,2-bis(3-chlorophenyl)ethyl]amino]-2-iodo-9*H*-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 49) and *N*-(2-aminoethyl)-*N'*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]urea (Preparation 53) by a similar method to Example 30. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, br s), 7.45-7.10 (8H, m), 6.10 (1H, d), 4.50-4.35 (4H, m), 3.55-3.20 (8H, m), 2.80-2.60 (6H, m), 1.70-1.40 (6H, m), 1.00 (3H, t).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 797.

EXAMPLE 33

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



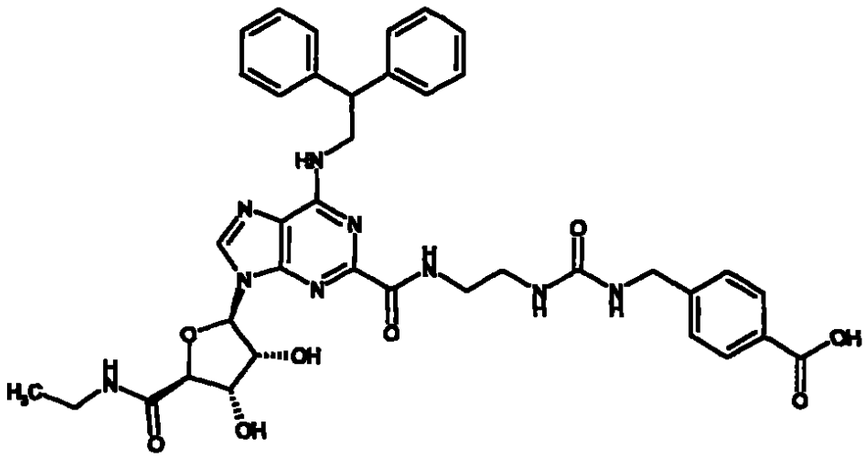
Prepared from (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoyloxy)-2-(6-[[2,2-bis(3-methylphenyl)ethyl]amino]-2-iodo-9*H*-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 48) and *N*-(2-aminoethyl)-*N'*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]urea (Preparation 53) by a similar method to Example 30. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, br s), 7.20-7.10 (6H, m), 6.95 (2H, m), 6.10 (1H, d), 4.45-4.30 (4H, m), 3.55-3.20 (8H, m), 2.80-2.60 (6H, m), 2.20 (6H, s), 1.70-1.40 (6H, m), 1.00 (3H, t).

LRMS : m/z [MH^+] 758.

EXAMPLE 34

4-[({[(2-{[(6-{(2,2-diphenylethyl)amino}-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purin-2-yl)carbonyl]amino}ethyl)amino]carbonyl}-amino)methyl]benzoic acid



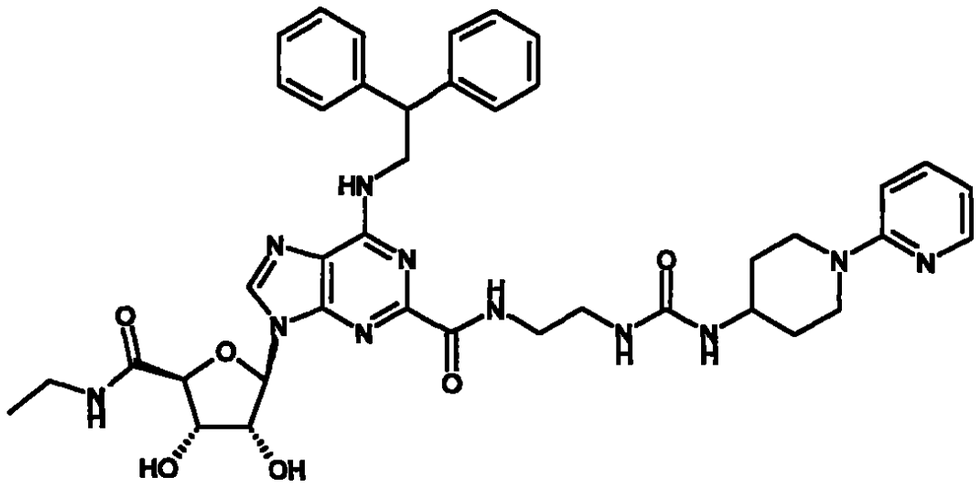
A solution of benzyl 4-[({[(2-{[(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purin-2-yl)carbonyl]amino}ethyl)amino]carbonyl}amino)methyl]benzoate (Preparation 55) (150 mg, 0.18 mmol) in ethanol (10 ml) was hydrogenated at room temperature over 10 % w/w palladium-on-carbon (30 mg) for 28 hours at 414 KPa. The catalyst was removed by filtration through Arbocel (trade mark) and solvent evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white powder (26 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.80 (2H, d), 7.40 (4H, m), 7.25 (6H, m), 7.15 (2H, m), 6.10 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.50-4.30 (5H, m), 3.60-3.40 (4H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 1.05 (3H, t).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 750.

EXAMPLE 35

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-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



To a solution of 9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-[({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 71) (20.9 g, 0.0255 moles) in absolute ethanol (200 ml) was added aqueous hydrochloric acid (76.5 ml of a 1*M* solution, 0.0765 moles) and the resultant solution was heated at 60-65°C for 24 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 ml) was cautiously added. The resultant mixture was then concentrated *in vacuo* and the aqueous mixture was then extracted with ethyl acetate (200 ml) and then dichloromethane (200 ml). The extracts were dried over anhydrous magnesium sulphate which caused the deposition of a gum that was redissolved by the addition of dichloromethane (100 ml) and methanol (20 ml). The resultant violet solution was then concentrated *in vacuo* to give the crude product as a purple foam (20.86 g) that was purified by flash chromatography on silica gel (600 g) eluting with a gradient of 6% v/v methanol in dichloromethane changing to 8% v/v methanol in dichloromethane changing to 10% v/v methanol in dichloromethane changing to 15% v/v methanol in dichloromethane to give the title compound in several fractions of varying purity. The major fraction (11.4 g) was dissolved in dichloromethane (264 ml) and was filtered to remove insoluble matter. To this solution was added diethyl ether (112 ml) and the resultant cloudy mixture was

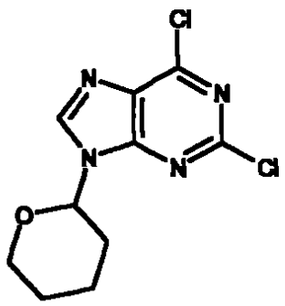
stirred at ambient temperature for 1 hour. The solids were then collected by filtration and were dried *in vacuo*. This material was then ground using a pestle and mortar and was dried further *in vacuo* at 50° to give the title compound (9.9 g) as a fine colourless powder.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 778.
^{1}H-NMR (600 MHz, d_6-DMSO, 30°C) δ : 8.80 (0.8H, br t), 8.67 (0.2H, br s), 8.53 (0.2H, br s), 8.48 (0.8H, s), 8.28 (1H, t), 8.10-8.02 (1.8H, m), 7.84 (0.2H, br s), 7.50-7.30 (5H, m), 7.26 (4H, t), 7.14 (2H, t), 6.75 (1H, d), 6,56 (1H, dd), 6.11-5.82 (3H, m), 5.65 (1H, d), 5.57 (0.2H, br s), 5.53 (0.8H, d), 4.72 (0.2H, br s), 4.68-4.50 ((2.2H, m), 4.36-4.21 (2.8H, m), 4.17 (0.8H, br s), 4.04 (2H, br d), 3.67-3.55 (1H, m), 3.40-3.10 (6H, m (partly obecured by water peak)), 2.91 (0.4H, br s), 2.81 (1.6H, br t), 1.74 (2H, br d), 1.30-1.16 (2H, m), 0.98 (3H, t). Acquiring the ^{1}H NMR spectrum at 70°C results in the disappearance of signals attributable to the obeervation of more than one conformer at 30°C.

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

PREPARATION 1

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

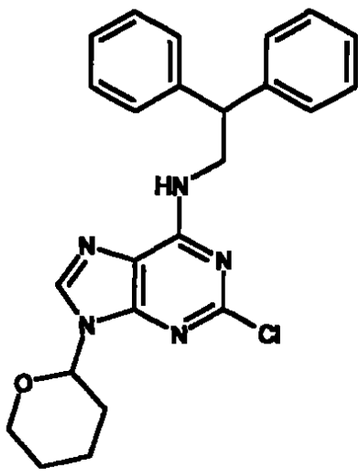


2,6-Dichloro-9*H*-purine (20 g, 0.11 mol) and 4-toluenesulphonic acid monohydrate (0.2 g) were dissolved in ethyl acetate (300 ml), the mixture heated to 50°C and a solution of 3,4-dihydro-2H-pyran (12.6 ml, 0.14 mol) in ethyl acetate (50 ml) added slowly over 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, water (100 ml) added and the pH of the solution 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 the solvent removed under reduced pressure. The residue was azeotroped with pentane (x 2) to afford the title compound as a slightly impure white solid (30.9 g).

^{1}H-NMR (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).

PREPARATION 2

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

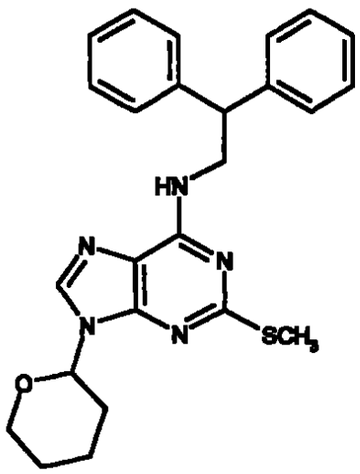


A solution of 2,6-dichloro-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purine (Preparation 1) (30.9 g, 0.11 mol) in isopropyl alcohol (600 ml) was treated with *N*-ethyl-*N*-isopropyl-2-propanamine (47.5ml, 0.27mol) and 2,2-diphenylethylamine (24.8 g, 0.13 mol) and the resulting mixture heated under reflux for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue azeotroped with ethyl acetate. The residue was 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).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

N-(2,2-Diphenylethyl)-2-(methylsulfanyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-amine

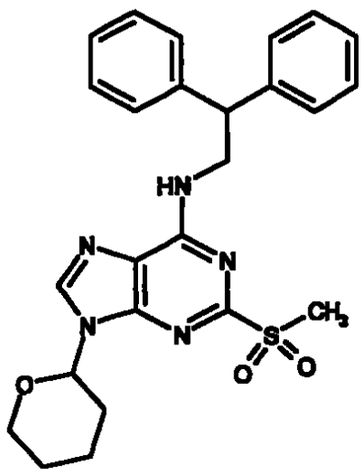


A solution of 2-chloro-*N*-(2,2-diphenylethyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-amine (Preparation 2) (49.7 g, 0.11 mol) in dry N,N-dimethylformamide (200 ml) was treated with sodium thiomethoxide (10 g, 0.14 mol) and the resulting mixture heated under an atmosphere of nitrogen at 100°C for 90 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 72 hours and then reheated at 100 °C for a further 2 hours. The reaction mixture was cooled and diluted with water (1000 ml). A suspension was formed which was extracted with diethyl ether (x 2). The combined organic layers were washed sequentially with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was azeotroped with diethyl ether followed by pentane to afford the title compound as a foam (48.9 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (1H, s), 7.20-7.10 (10H, m), 5.70-5.55 (2H, d), 4.40-4.20 (3H, m), 4.20-4.05 (1H, m), 3.80-3.65 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.15-1.90 (3H, m), 1.90-1.60 (3H, m).

PREPARATION 4

N-(2,2-Diphenylethyl)-2-(methylsulfonyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-amine

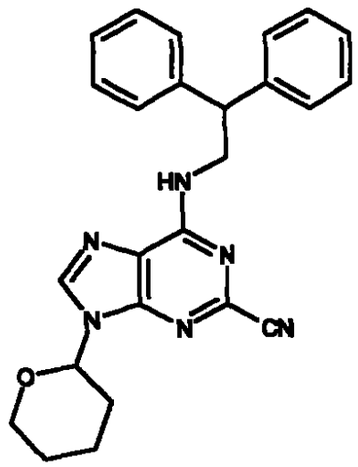


A solution of Oxone (trade mark)(potassium peroxymonosulphate) (44 g, 71.7 mmol) in water (200 ml) was added dropwise over 2 hours to a solution of *N*-(2,2-diphenylethyl)-2-(methylsulfanyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-amine (Preparation 3) (25 g, 56.2 mmol) and sodium hydrogencarbonate (20 g, 238 mmol) in acetone (1000 ml) and water (250 ml). The resultant mixture was stirred at room temperature for 24 hours, filtered and the residue washed with acetone. The acetone was removed from the filtrate under reduced pressure and the resulting aqueous residue extracted with ethyl acetate and then dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether, filtered, washed with diethyl ether and pentane and then dried to afford the title compound as a white solid (20.32 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (1H, s), 7.35-7.15 (10H, m), 6.05-5.95 (1H, br s), 5.75 (1H, d), 4.40-4.35 (1H, m), 4.35-4.20 (2H, br s), 4.15-4.05 (1H, m), 3.75 (1H, t), 3.30 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 2.05-1.98 (1H, m), 1.98-1.80 (1H, m), 1.80-1.60 (3H, m).

PREPARATION 5

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

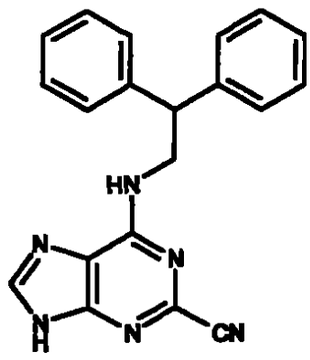


A solution of *N*-(2,2-diphenylethyl)-2-(methylsulfonyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-amine (Preparation 4) (20.1 g, 42.1 mmol) in dry N,N-dimethylformamide (100ml) was treated with potassium cyanide (5.5 g, 84.6 mmol) and the mixture heated at 120°C for 24 hours under a nitrogen atmosphere. The mixture was cooled to room temperature, poured into water (1000 ml) and stirring continued for a further 1 hour. The resultant solid was filtered and washed several times with water. The solid was then dissolved in dichloromethane and the solution washed with water, dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was azeotroped with diethyl ether (twice) to afford the title compound as an oil (17 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 6

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

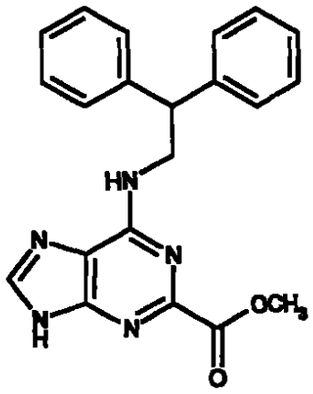


A solution of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine-2-carbonitrile (Preparation 5) (17 g, 40.1 mmol) in ethanol (850 ml) was treated with 2 N aqueous hydrochloric acid (50 ml) and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in ethanol and the solvent 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).

^{1}H-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.

PREPARATION 7

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

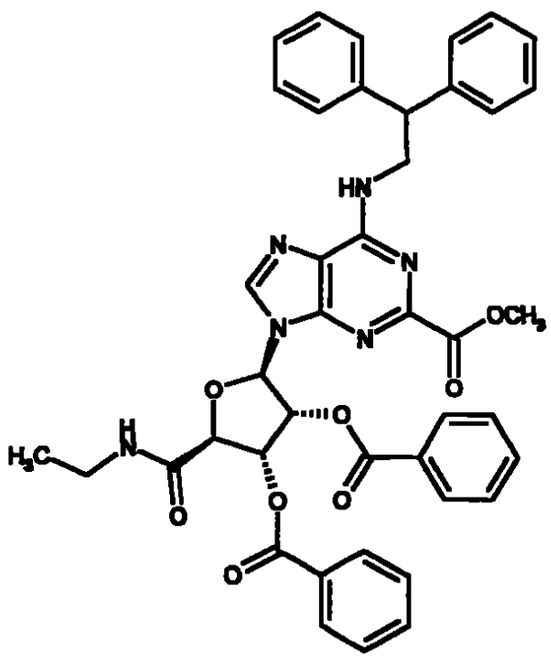


A solution of 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carbonitrile (Preparation 6) (5.0 g, 14.7 mmol) and sodium methoxide (4.0 g, 74.1 mmol) in methanol (300 ml) was heated under reflux for 24 hours. Further sodium methoxide (2.0 g, 37 mmol) and methanol (100 ml) was added and heating continued for a further 24 hours. The reaction mixture was allowed to cool and the solvent removed under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (THF) (375 ml), 2N aqueous hydrochloric acid (125 ml) added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The THF was removed under reduced pressure and the suspension basified to pH 7 with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. Ethyl acetate (100 ml) was added and the white solid consisting mainly of the desired product 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 (25%). Evaporation of the ethyl acetate filtrate provided 2.6 g of the starting material.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3) 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 [MH$^+$] 375.

PREPARATION 8

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



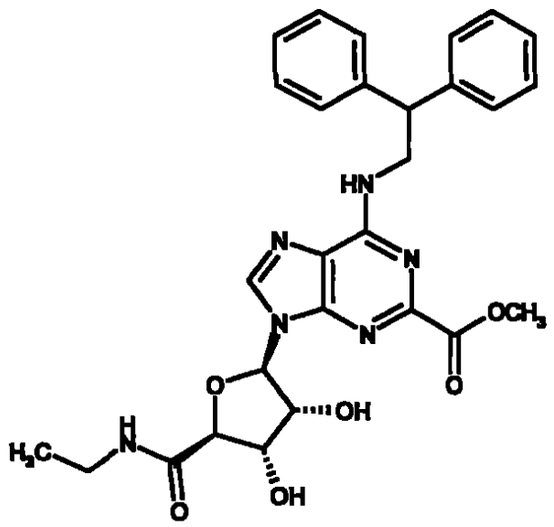
A suspension of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 7) (440mg, 1.18 mmol) in 1,1,1-trichloroethane (25 ml) was treated with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (1.7 ml, 6.95 mmol). The mixture was heated under reflux for one hour. The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was treated with a solution of (2S,3S,4R,5R)- and (2S,3S,4R,5S)-5-(acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 14) (620 mg, 1.4 mmol) in anhydrous toluene (25 ml) and then with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.26 ml, 1.42 mmol). The resulting solution was then heated at 110 °C under a nitrogen atmosphere for 2.5 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 the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting in a gradient manner 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, 60 %).

^{1}H-NMR (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 (thermospray) : m/z [MNa^+] 777.

PREPARATION 9

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



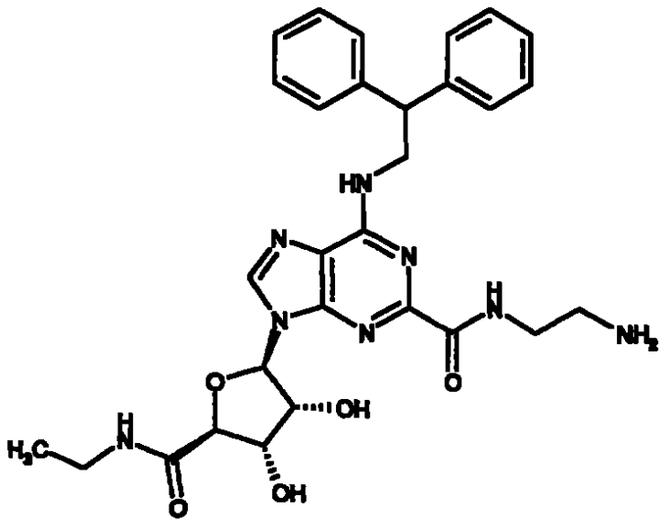
A solution of methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-

purine-2-carboxylate (Preparation 8) (3.4 g, 4.5 mmol) and sodium carbonate (50 mg) in dry methanol (60 ml) was stirred at room temperature for four hours. Solvent was removed under reduced pressure and the residue taken up in a mixture of dichloromethane : methanol (95 : 5, by volume, 60 ml). Inorganic salts were filtered off and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether, filtered off and dried to yield the title compound as a white solid, (2.4 g, 98 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-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 10

N-(2-Aminoethyl)-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-carboxamide

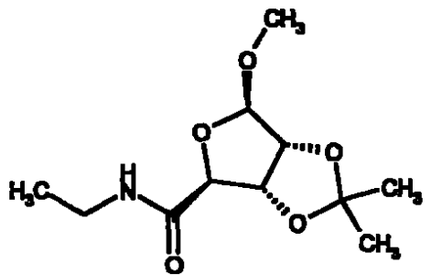


A mixture of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) (1.1 g, 2 mmol) and 1,2-ethylenediamine (1.1 g, 18.3 mmol) was heated at 105 C for 2.5 hours. The mixture was dissolved in a little dichloromethane and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (85 : 15 : 1.5, by volume). After evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (0.99 g, 86 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.75 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 7.40-7.20 (10H, m), 6.90 (1H, d), 6.10 (1H, br s), 5.05 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.45-4.20 (4H, m), 3.50-3.35 (4H, m), 2.95 (2H, t), 1.25 (3H, t).
LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 575.

PREPARATION 11

(3a*S*,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. Amer. Chem. Soc., 80, 5168-5173 (1958)) (23.30 g, 107 mmol) in anhydrous dichloromethane (120 ml) and N,N-dimethylformamid (2

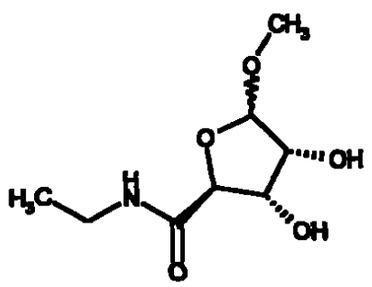
drops) and the mixture stirred at room temperature for 3 hours until gas evolution had ceased. TLC analysis showed that some starting material still remained and therefore further N,N-dimethylformamide (2 drops) was added and stirring continued for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the residue azeotroped with anhydrous dichloromethane (x 2). The residue was dissolved in anhydrous dichloromethane (200 ml) and the solution treated dropwise with ethylamine (2 M solution in tetrahydrofuran, 140 ml, 280 mmol). This solution was allowed to stand at room temperature for 48 hours. Diethyl ether (250 ml) was added and the mixture stirred for 15 minutes. The mixture was filtered and the solvent removed from the filtrate under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane gradually changing to dichloromethane : ethyl acetate (44 : 66, by volume) to afford the title compound as a yellow solid (24.70 g).

^{1}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 12

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

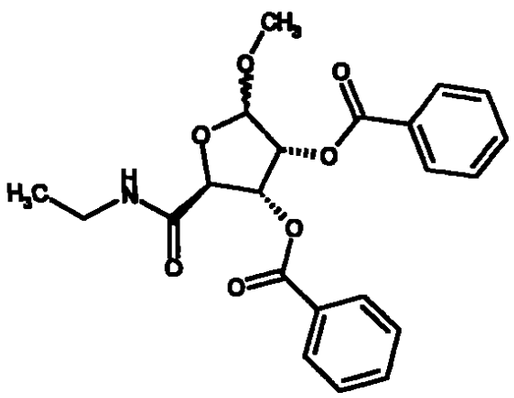


A solution of (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-*N*-ethyl-6-methoxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxamide (Preparation 11) (24.60 g, 100 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulphonate (2.50 g, 10 mmol) in methanol (500 ml) was heated under reflux for 18 hours. NMR analysis showed that some starting material still remained and therefore 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, the residue dissolved in methanol (500 ml) and heating under reflux continued for 24 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane (x3) to afford the title compound as an oil and as a mixture of α and β anomers (20.50 g).

^{1}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 13

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

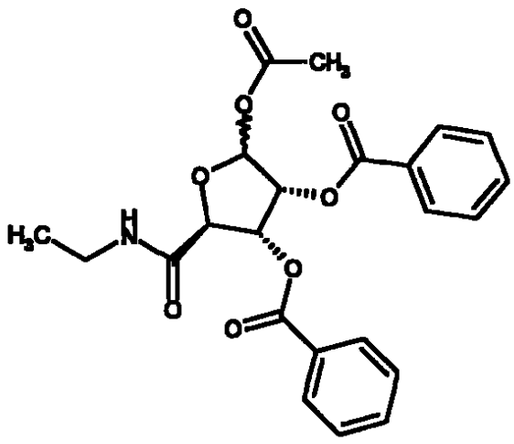


A solution of benzoyl chloride (30.0 ml, 259 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added slowly to a solution of (2*S*,3*S*,4R,5R)- and (2S,3S,4R,5S)-*N*-ethyl-3,4-dihydroxy-5-methoxytetrahydro-2-furancarboxamide (Preparation 12) (20.50 g, 100 mmol) and pyridine (33.0 ml, 409 mmol) in dichloromethane (400 ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between diethyl ether and aqueous hydrochloric acid (1 M, 300 ml). The layers were separated and the aqueous layer re-extracted with diethyl ether. The organic layers were combined, washed sequentially with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and the solvent removed 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 and anomers (37.0 g).

^{1}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), 7.25-7.66 (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 14

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



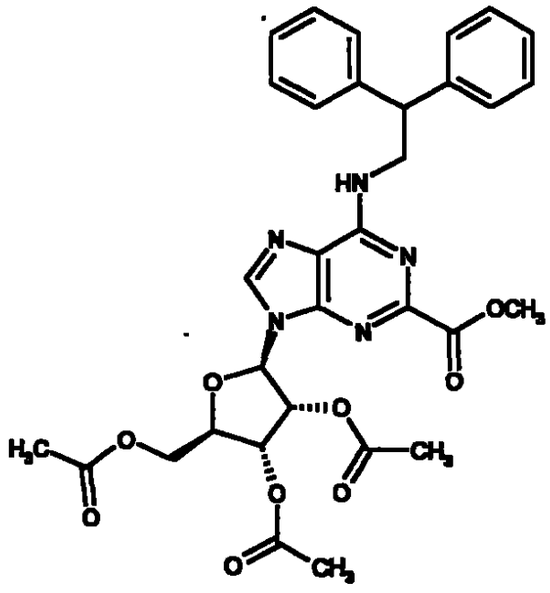
A solution of (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)- and (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)carbonyl]-5-methoxytetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 13) (37.0 g, 89.6 mmol) in a mixture of acetic acid (330 ml, 5.77 mol) and acetic anhydride (67 ml, 709 mmol) was cooled to -10°C, then treated dropwise with aqueous 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, water (1000 ml) was added slowly to the mixture and then it was 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, then dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and the solvent removed 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. 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}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), 7.24-7.65 (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 15

Methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetyloxy)-5-[(acetyloxy)methyl]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 7) (1.5 g, 4.02 mmol) in 1,1,1-trichloroethane (40 ml) was treated with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (4.8 ml, 19.6 mmol). The mixture was heated under reflux for two hours. The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was taken up in anhydrous toluene (40 ml) and 1,2,3,5-tetra-O-acetyl-ß-D-ribofuranose (1.65 g, 5.19 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.98 ml, 5.43 mmol) added. The resulting solution was heated under reflux under a nitrogen atmosphere for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (200 ml) and washed with a saturated

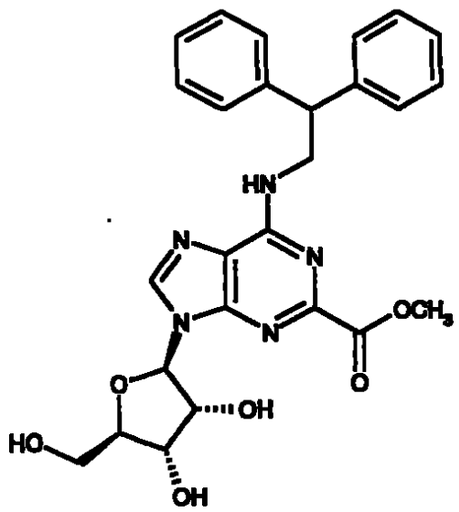
aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using gradient elution with ethyl acetate : pentane (70 : 30, by volume) then ethyl acetate : pentane (60 : 20, by volume) then ethyl acetate to afford the title compound as a foam (2.05 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (1H, br s), 7.35-7.20 (11H, m), 6.25 (1H, m), 5.85-5.70 (3H, m), 4.50-4.30 (5H, m), 4.00 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.05 (3H, s).

LRMS (thermospray) : m/z [MNa^+] 655

PREPARATION 16

Methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



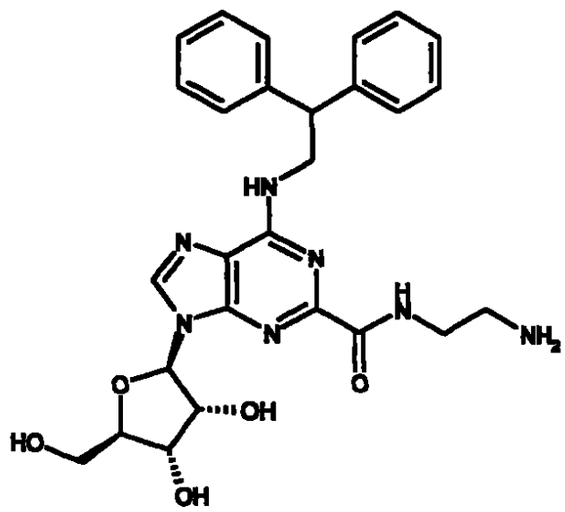
A solution of methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetyloxy)-5-[(acetyloxy)methyl]-tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate

(Preparation 15) (2.0 g, 3.17 mmol), sodium carbonate (35 mg) and dry methanol (40 ml) was stirred at room temperature for 3.5 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using a gradient elution with dichloromethane : methanol (94 : 6, by volume) then dichloromethane : methanol (92 : 8, by volume) to afford the title compound as a white powder (1.5 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.80 (1H, br s), 7.35-7.20 (10H, m), 5.95 (1H, br s), 5.75 (2H, m), 5.10 (1H, m), 4.90 (1H, br s), 4.40 (3H, m), 4.30 (1H, s), 4.15 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.80-3.70 (4H, m); 3.15 (1H, s).
LRMS (thermospray) : m/z [MNa$^+$] 528

PREPARATION 17

N-(2-Aminoethyl)-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9H-purine-2-carboxamide



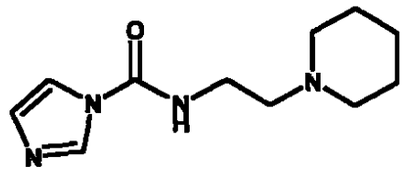
A mixture of methyl 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-

carboxylate (Preparation 16) (0.52 g, 1.03 mmol) and 1,2-ethylenediamine (0.6 g, 10 mmol) was heated at 105 C for 3 hours. The mixture was dissolved in a little dichloromethane and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (85 : 15 : 1.5, by volume). After evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (0.43 g, 78 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (1H, s), 7.30-7.15 (12H, m), 5.85 (1H, d), 4.70 (1H, t), 4.40-4.30 (2H, m), 4.30-4.10 (3H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 3.80-3.70 (1H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 2.80 (2H, m).
LRMS (thermospray) : m/z [MH$^+$] 534.

PREPARATION 18

N-[2-(1-Piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

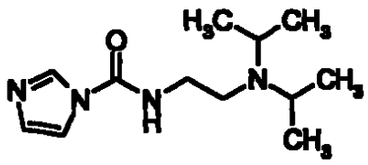


2-(1-Piperidinyl)ethylamine (1.28 g, 10 mmol) was added to a stirred solution of N,N'-carbonyldiimidazole (1.62 g, 10 mmol) in THF (25 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate (100 ml) and water (50 ml), the ethyl acetate layer separated, washed with brine (30 ml) and dried (Na_2SO_4). Evaporation of solvent under reduced pressure yielded the title compound as a white solid (1.8 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 3.45 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.50-2.30 (4H, m), 1.60-1.40 (6H, m).

PREPARATION 19

N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

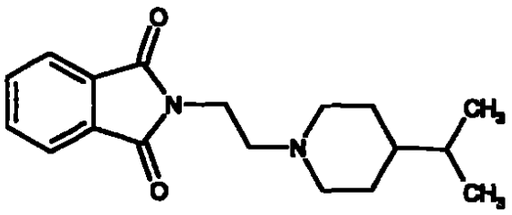


N',*N*'-Diisopropyl-1,2-ethanediamine (1 g, 6.94 mmol) was added to a stirred solution of N,N'-carbonyldiimidazole (1.12 g, 6.94 mmol) in dichloromethane (50 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for one hour and diluted with dichloromethane (50 ml), washed with water (60 ml), dried (anhydrous magnesium sulfate) and the solvent removed under reduced pressure. This gave the title compound as a white solid (600 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.65 (1H, br s), 3.40-3.35 (2H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 2.75-2.70 (2H, m), 1.05-1.00 (6H, m).

PREPARATION 20

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

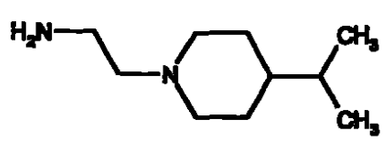


A solution of 4-isopropylpiperidine (3.3 g, 20.2 mmol), N-(2-bromoethyl)phthalimide (5.4 g, 21.3 mmol), potassium carbonate (5.9 g, 45.4 mmol) and acetonitrile (100 ml) and was heated under reflux for 2.5 hours then stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue 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 (Na_2SO_4) and the solvent removed by evaporation under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane changing to dichloromethane : diethyl ether (50 : 50, by volume) changing to diethyl ether to afford the title compound (3.3 g).

^{1}H-NMR (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 (thermospray) : m/z [MH^+] 301

PREPARATION 21

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

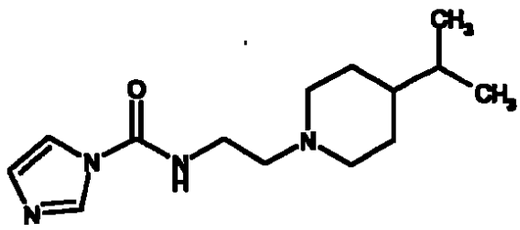


A solution of 2-[2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (Preparation 20) (3.2 g, 10.6 mmol) in a 33 % w/w solution of methylamine in ethanol (60 ml) was heated under reflux for three hours. The solvent was removed under reduced pressure, further ethanol added (60 ml) and the solvent again removed under reduced pressure. The residue was suspended in dichloromethane (100 ml) and the solid filtered off. This was washed with dichloromethane (100 ml). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the resulting oil purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 aqueous NH_3 solution (90 : 10 : 1, by volume) to give a colourless oil. Bulb-to-bulb distillation (150-160 °C, 4kPa) yielded the title compound (1.0 g, 55 %).

^{1}H-NMR (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 (thermospray) : m/z [MH^+] 171.

PREPARATION 22

N-[2-(4-Isopropyl-1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

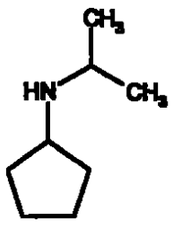


Prepared from 2-(4-isopropyl-1-piperidinyl)ethylamine (Preparation 21) and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar procedure to Preparation 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 3.45 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.50-2.30 (4H, m), 1.60-1.40 (6H, m).

PREPARATION 23

N-Isopropylcyclopentanamine

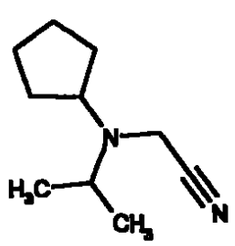


Pearlman's catalyst (20% w/w palladium hydroxide-on-carbon) (1.5g) was added to a solution of cyclopentylamine (15 ml, 0.21 mol) in acetone (200 ml). The reaction mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen gas at 414kPa (60psi). After stirring for 16 hours the reaction mixture was filtered through Arbocel (trade mark) and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound (15 ml) as a thin oil.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.20-3.10 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.75-1.45 (4H, m), 1.35-1.20 (2H, m), 1.10-1.00 (6H, m).

PREPARATION 24

[Cyclopentyl(isopropyl)amino]acetonitrile

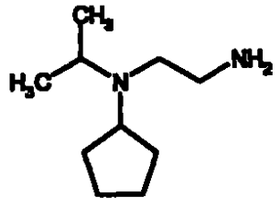


Hydroxyacetonitrile (8.2ml of a 70% w/w solution in water, 0.1mol) was added to a solution of *N*-isopropylcyclopentanamine (11.43g, 0.09mol) (Preparation 23) in ethanol (60ml). The reaction mixture was heated under reflux for 3 hours, allowed to cool and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (98 : 2, by volume) to give the title compound (14.1g) as a clear oil.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.60-3.50 (2H, s), 3.30-3.20 (2H, m), 2.00-1.85 (2H, m), 1.80-1.55 (4H, m), 1.45-1.30 (2H, m), 1.15-1.05 (6H, m).

PREPARATION 25

N^1-Cyclopentyl-*N*^{1}-isopropyl-1,2-ethanediamine



Lithium aluminium hydride (66ml of a 1 molar solution in tetrahydrofuran, 0.066mol) was added to a stirred solution of [cyclopentyl(isopropyl)amino]acetonitrile (10g, 0.66mol) (Preparation 24) in tetrahydrofuran (100ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 20 minutes and then heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and left to stand overnight. The reaction mixture was cooled in an icebath and treated dropwise with 4.8ml of a 7.5% w/w aqueous sodium hydroxide solution followed by 7.4 ml of water. The solvent was removed under reduced pressure and the residue slurried with diethyl ether (200ml) for 30 minutes and then filtered. The filtrate was

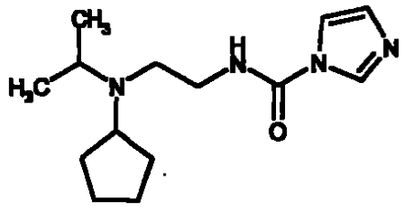
evaporated under reduced pressure to give the title compound as a colourless oil (10.30g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.10-2.95 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.50-2.40 (2H, m), 1.80-1.45 (10H, m), 1.05-0.95 (6H, m).

LRMS (thermospray) : m/z [MH^+] 171.

PREPARATION 26

N-[2-[Cyclopentyl(isopropyl)amino]ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

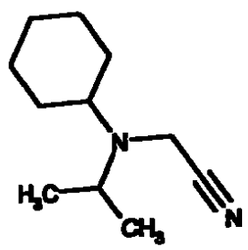


Prepared from *N*'-Cyclopentyl-*N*'-isopropyl-1,2-ethanediamine (Preparation 25) and N,N'-carbonyldiimidazole a similar method to Preparation 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 3.45 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.50-2.30 (4H, m), 1.60-1.40 (6H, m).

PREPARATION 27

[Cyclohexyl(isopropyl)amino]acetonitrile

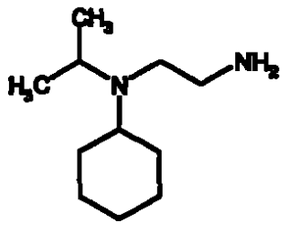


Prepared from *N*-isopropylcyclohexylamine and hydroxyacetonitrile by a similar method to Preparation 24.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.55 (2H, s), 3.20 (1H, m), 2.65 (1H, m), 1.85-1.70 (4H, m), 1.30-1.20 (4H, m), 1.10 (8H, m).

PREPARATION 28

N^1-Cyclohexyl-*N*^{1}-isopropyl-1,2-ethanediamine



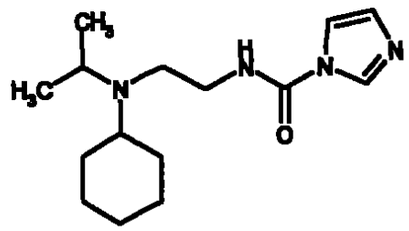
Prepared from [cyclohexyl(isopropyl)amino]acetonitrile (Preparation 27) by a similar method to Preparation 25.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.00 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.40 (1H, m), 1.75-1.65 (4H, m), 1.25-1.10 (4H, m), 1.05-0.90 (8H, m).

PREPARATION 29

28
76

N-[2-[Cyclohexyl(isopropyl)amino]ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

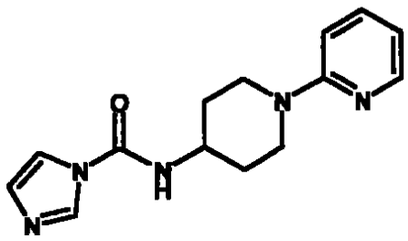


Prepared from *N*'-cyclohexyl-*N*'-isopropyl-1,2-ethanediamine (Preparation 28) and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.65 (1H, br s), 3.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.45 (1H, m), 1.80-1.60 (4H, m), 1.30-1.20 (4H, m), 1.10-1.00 (8H, m).

PREPARATION 30

N-[1-(2-Pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

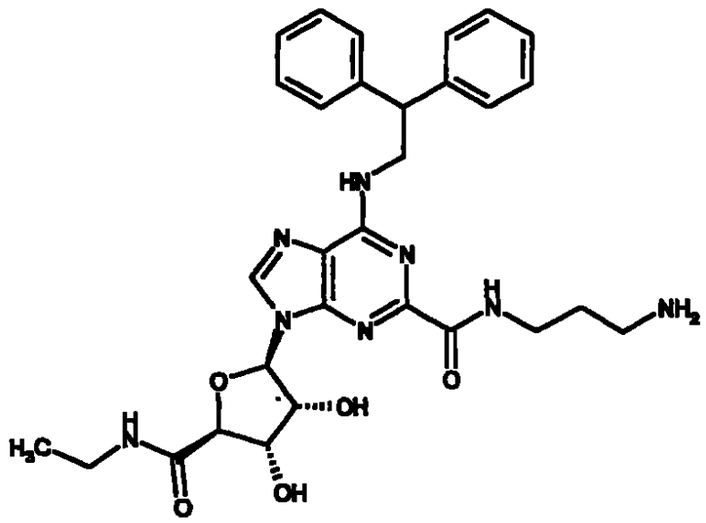


Prepared from 1-(2-pyridinyl)-4-aminopiperidine (WO 99/65895) and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.15 (1H, m), 8.05 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.65 (1H, m), 6.55 (1H, m), 5.90 (1H, d), 4.25 (2H, d), 4.05 (1H, m), 2.95 (2H, t), 2.10 (2H, d), 1.55 (2H, t).

PREPARATION 31

N-(3-Aminopropyl)-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-carboxamide

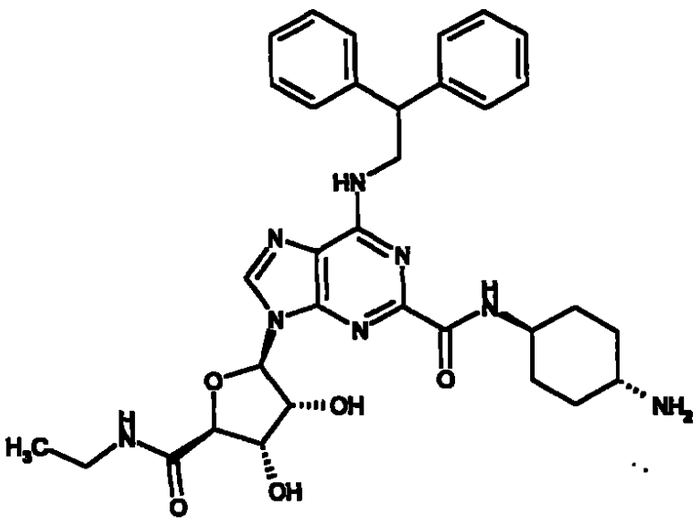


A mixture of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) (0.35 g, 0.64 mmol) and 1,3-diaminopropane (0.45 g, 6.1 mmol) was heated at 100 °C for 3 hours. The mixture was dissolved in a little dichloromethane and purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (80 : 20 : 1.2, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (88 : 12 : 2, by volume). After evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (0.22 g, 58 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.40 (1H, br s), 7.35-7.15 (10H, m), 6.30 (1H, m), 4.70-4.50 (3H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.50 (2H, m), 3.30 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.10 (3H, t).
LRMS : m/z [MH^+] 590.

PREPARATION 32

Trans-N-(4-Aminocyclohexyl)-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-carboxamide



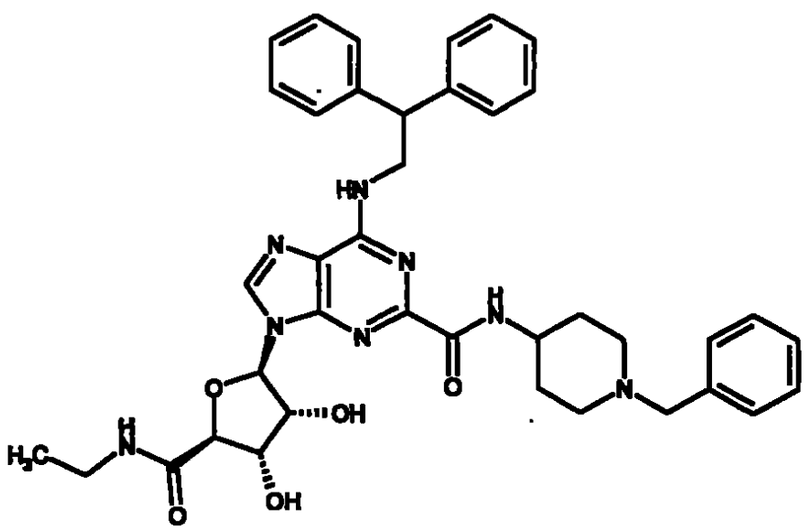
A mixture of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) (0.35 g, 0.64 mmol) and trans-1,4-diaminocyclohexane (0.6 g, 6.14 mmol) was heated at 105 °C for 3 hours. The mixture was dissolved in a little dichloromethane and purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (80 : 20 : 1.2, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (88

: 12 : 2, by volume). After evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (0.32 g, 79 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.80 (1H, br s), 8.10 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.40-7.20 (10H, m), 7.00 (1H, m), 6.15 (1H, m), 5.15 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.40 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.10 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.40-1.20 (7H, m).
LRMS : m/z [MH^+] 630.

PREPARATION 33

N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-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-carboxamide



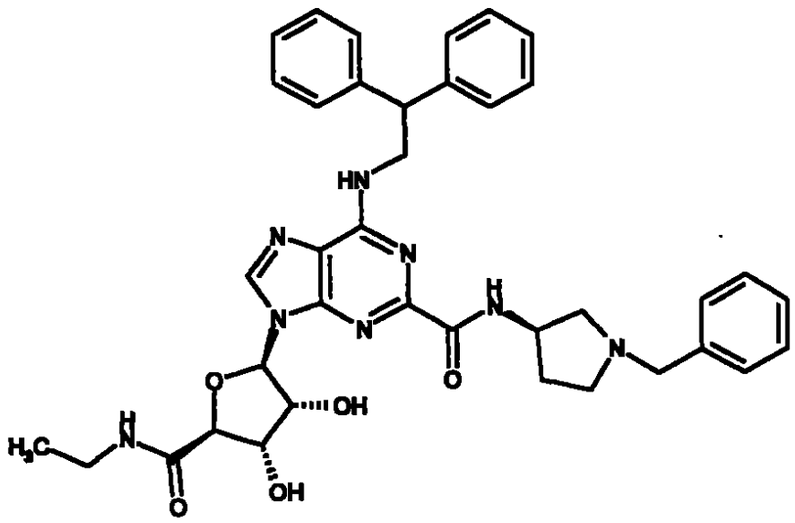
A mixture of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) (1.0 g, 1.83 mmol) and 1-benzyl-4-piperidinylamine (2.4 ml, 11 mmol) was heated at 105 °C for 4 hours. The mixture was dissolved

In a little dichloromethane and purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol (98 : 2, by volume) changing to dichloromethane : methanol (95 : 5, by volume). After evaporation of appropriate fractions the residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried to yield the target compound as a white solid, (1.0 g, 80 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.45 (1H, br s), 8.30 (2H, m), 8.20 (1H, m), 7.40-7.10 (15H, m), 5.95 (1H, m), 5.60 (1H, m), 5.50 (1H, m), 4.60-4.50 (2H, m), 4.25 (1H, s), 4.20-4.10 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.20 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.60 (2H, m), 0.90 (3H, m).
LRMS : m/z [M-H$^+$] 703.

PREPARATION 34

N-[(3*R*)-1-Benzylpyrrolidinyl]-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-carboxamide



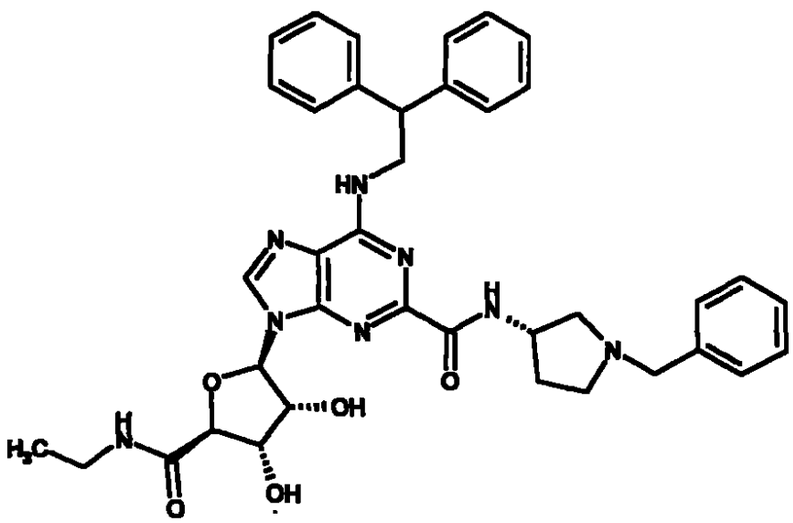
Prepared from methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) and (3*R*)-1-benzylpyrrolidinylamine by a similar procedure to Preparation 33. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, br s), 7.40-7.10 (15H, m), 6.10 (1H, m), 4.60-4.30 (7H, m), 3.60 (2H, m), 3.30 (2H, m), 2.90-2.60 (3H, m), 2.50-2.30 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.05 (3H, t).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 689.

PREPARATION 35

N-[(3*S*)-1-Benzylpyrrolidinyl]-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-carboxamide ···



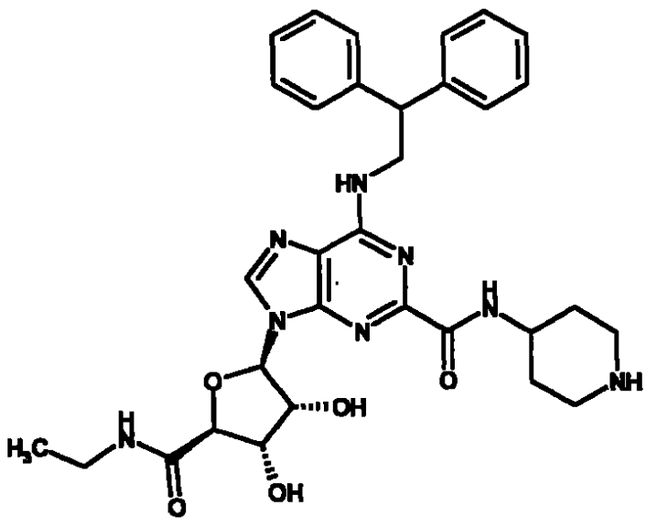
Prepared from methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) and (3*S*)-1-benzylpyrrolidinylamine by a similar

procedure to Preparation 33. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.35 (1H, br s), 7.40-7.10 (15H, m), 6.05 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.60-4.30 (6H, m), 3.60 (2H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.50-2.30 (2H, m), 1.80 (1H, m), 0.95 (3H, t). LRMS : m/z [M-H$^+$] 689.

PREPARATION 36

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



A solution of *N*-(1-benzyl-4-piperidinyl)-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-carboxamide (Preparation 33) (1.03 g, 1.47 mmol), palladium (II) hydroxide (0.9 g) and ammonium formate (0.46 g, 7.3 mmol) in ethanol (10 ml) was heated under reflux for 3 hours. The catalyst was removed by filtration through Arbocel (trade mark), solvent removed by evaporation under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol : concentrated

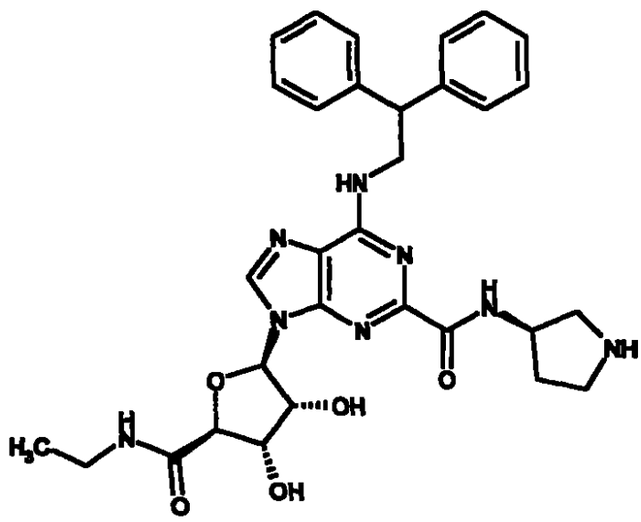
aqueous ammonia (90 : 10 : 1, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (80 : 20 : 2, by volume). After evaporation of appropriate fractions the target compound was obtained as a white solid, (0.6 g, 67 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.45 (1H, br s), 8.30 (2H, m), 8.20 (1H, m), 7.40-7.10 (15H, m), 5.95 (1H, m), 5.70-5.50 (2H, m), 4.70-4.50 (2H, m), 4.25 (1H, s), 4.20-4.10 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.55 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.40 (2H, m), 0.90 (3H, m).

LRMS : m/z [MH^+] 615.

PREPARATION 37

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



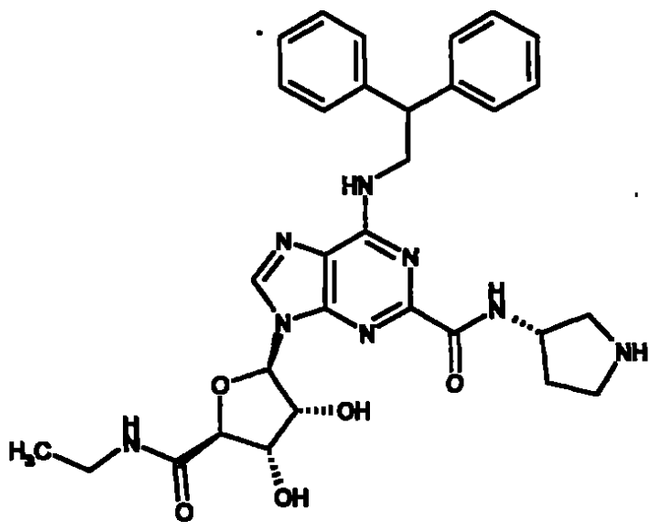
Prepared from *N*-[(3*R*)-1-benzylpyrrolidinyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-

purine-2-carboxamide (Preparation 34) by a similar procedure to Preparation 36. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, br s), 7.35-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.60-4.30 (6H, m), 3.40 (2H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.00 (3H, t).
LRMS : m/z [M-H$^+$] 599.

PREPARATION 38

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



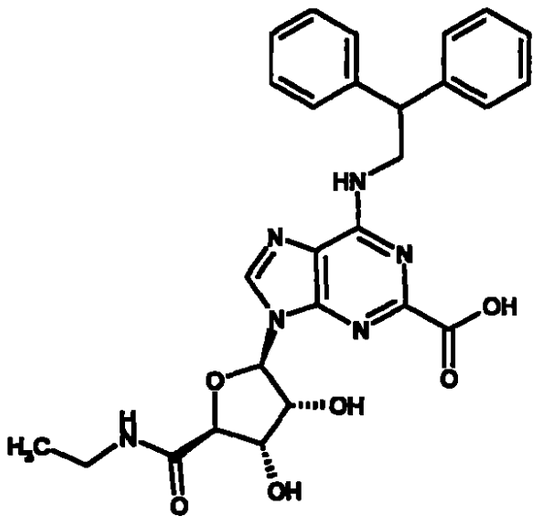
Prepared from *N*-[(3*S*)-1-benzylpyrrolidinyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 35) by a similar procedure to Preparation 36. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (1H, br s), 7.35-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.55-4.25 (6H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.30 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.00 (3H, t).

LRMS : m/z [MH^+] 601.

PREPARATION 39

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-carboxylic acid

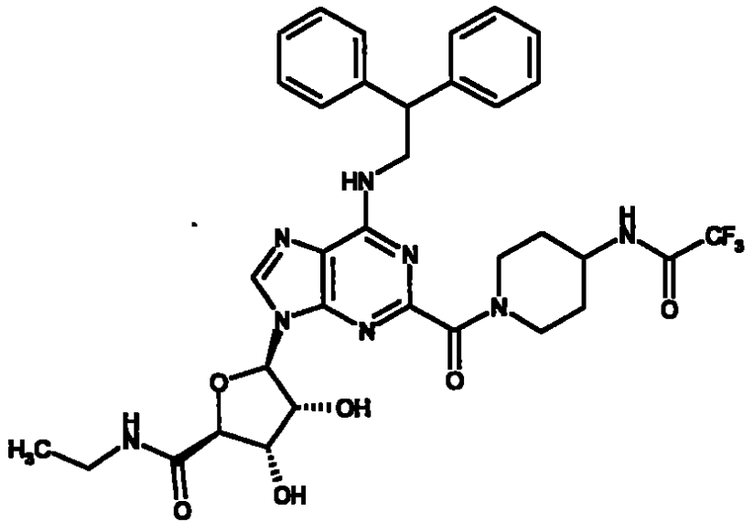


A solution of methyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 9) (0.7 g, 1.28 mmol) and 10% w/w aqueous sodium hydroxide solution (1.3 ml, 3.2 mmol) in methanol (2.3 ml) was stirred at room temperature for 14 hours. The solution was adjusted to pH 4 by the addition of 2N aqueous hydrochloric acid and the precipitated white solid collected by filtration. The solid was washed with water and dried under reduced pressure to give the target compound as a white powder, (0.21 g, 30 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.65-8.45 (1H, m), 8.35 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 7.40-7.10 (10H, m), 6.05-5.95 (1H, m), 5.70 (1H, br s), 4.60-4.40 (2H, m), 4.30-4.10 (3H, m), 3.20 (2H, m), 0.90 (3H, t).
LRMS : m/z [MH$^+$] 615.

PREPARATION 40

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-2-({4-[(trifluoroacetyl)amino]-1-piperidinyl}carbonyl)-9*H*-purin-9-yl]-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



A solution of 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-carboxylic acid (Preparation 39) (0.2 g, 0.38 mmol), 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-piperidinyl)acetamide (83 mg, 0.42 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (81 mg, 0.42 mmol) in dichloromethane (5 ml) was stirred at room temperature for 48 hours and then heated under reflux for a further 96 hours. The solution was allowed to cool to room temperature and then solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient

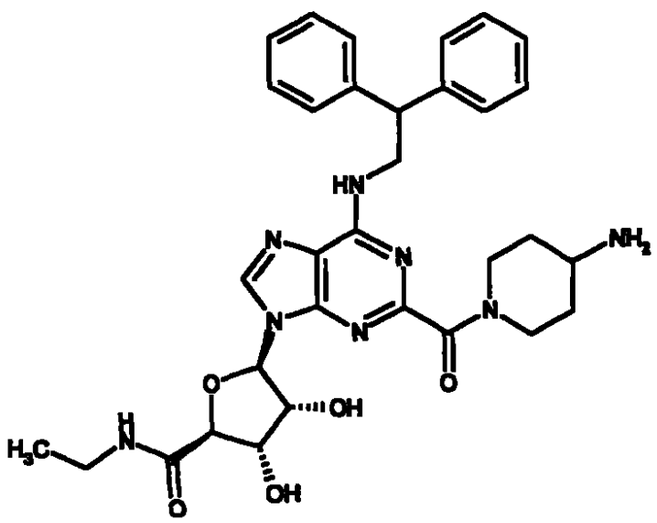
system of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (95 : 5 : 1, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (80 : 20 : 1, by volume). After evaporation of appropriate fractions the target compound was obtained as a white solid, (43 mg, 18 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.20 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 5.95 (1H, m), 4.70-4.60 (2H, m), 4.50-4.40 (2H, m), 4.30-4.20 (3H, m), 4.00 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.05 (3H, t).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 709.

PREPARATION 41

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[2-[(4-amino-1-piperidinyl)carbonyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purin-9-yl]-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide



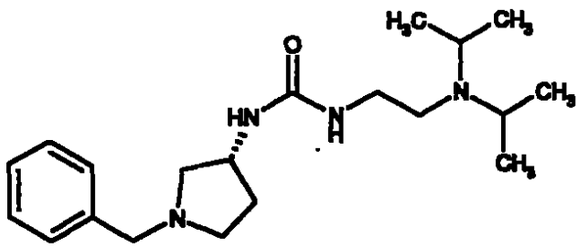
A solution of (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-({4-[(trifluoroacetyl)amino]-1-piperidinyl}carbonyl)-9*H*-purin-9-yl]-*N*-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furancarboxamide (Preparation 40) (40 mg, 0.056 mmol)

In methanol (1 ml) and concentrated aqueous ammonia solution (0.5 ml) was stirred at room temperature for 48 hours. Solvent was removed by evaporation under reduced pressure to give the target compound as a white solid, (35 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.00 (1H, m), 4.70-4.60 (2H, m), 4.50-4.40 (2H, m), 4.30-4.10 (3H, m), 3.70 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.05 (3H, t).
LRMS : m/z [MH^+] 615.

PREPARATION 42

N-[(3*R*)-1-Benzylpyrrolidinyl]-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea



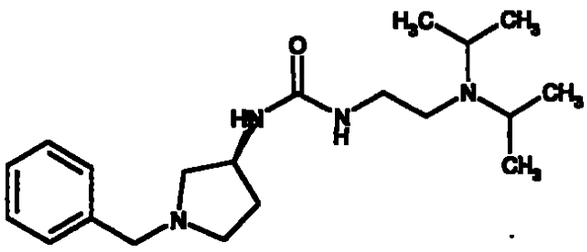
(3*R*)-1-Benzylpyrrolidinylamine (0.5 g, 2.84 mmol) was added to a stirred solution of *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 19) (0.68 g, 2.84 mmol) in 1,1,1-trichloroethane (2.5 ml) and isopropanol (2.5 ml)and the reaction mixture heated under reflux for four hours. The solution was allowed to cool to room temperature and solvent removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (95 : 5 : 0.5, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 2,

by volume). After evaporation of appropriate fractions the target compound was obtained as a white solid, (0.98 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.30-7.20 (5H, m), 4.15 (1H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 3.10-3.00 (4H, m), 2.80-2.65 (2H, m), 2.55-2.30 (4H, m), 2.20 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.00 (12H, d).
LRMS : m/z [MH^+] 348.

PREPARATION 43

N-[(3*S*)-1-Benzylpyrrolidinyl]-*N*'-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea

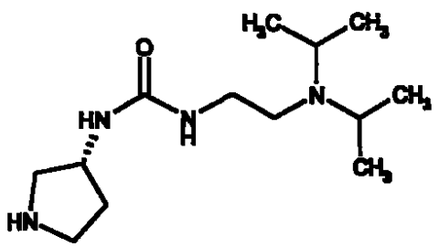


Prepared from (3*S*)-1-Benzylpyrrolidinylamine and *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 19) by the same method as Preparation 42. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.30-7.20 (5H, m), 4.15 (1H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 3.30-3.20 (2H, m), 3.10-3.00 (4H, m), 2.80-2.65 (2H, m), 2.55-2.30 (4H, m), 2.20 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.00 (12H, d).
LRMS : m/z [MH^+] 348.

PREPARATION 44

N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-*N*'-[(3*R*)-pyrrolidinyl]urea

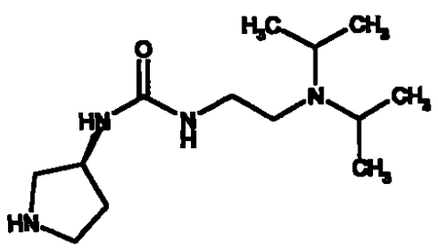


A solution of *N*-[(3*R*)-1-benzylpyrrolidinyl]-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea (Preparation 42) (1.10 g, 3.16 mmol), palladium (II) hydroxide (1.0 g) and ammonium formate (1.0 g, 16 mmol) in ethanol (10 ml) was heated under reflux for 2 hours. The catalyst was removed by filtration through Arbocel (trade mark) and solvent removed by evaporation under reduced pressure to give the target compound as a white solid, (0.6 g, 67 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.15 (1H, m), 3.20-2.90 (7H, m), 2.70-2.55 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.10 (12H, d).
LRMS : m/z [MH^+] 258.

PREPARATION 45

N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-*N'*-[(3*S*)-pyrrolidinyl]urea



Prepared from *N*-[(3*S*)-1-Benzylpyrrolidinyl]-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea (Preparation 43) by the same method as Preparation 44. The target compound

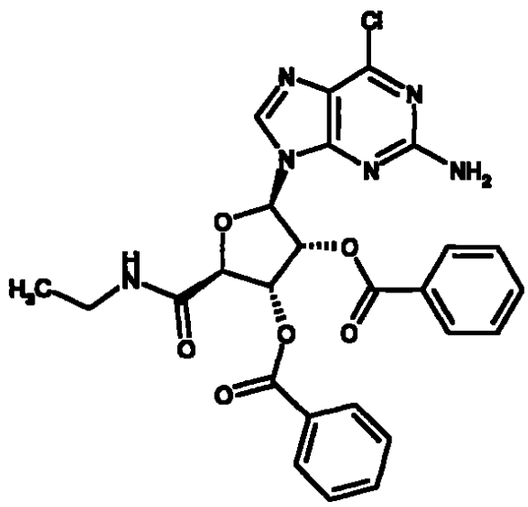
was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.15 (1H, m), 3.20-2.90 (7H, m), 2.70-2.55 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.10 (12H, d).

LRMS : m/z [MH^+] 258.

PREPARATION 46

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(2-amino-6-chloro-9*H*-purin-9-yl)-4-(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-3-furanyl benzoate



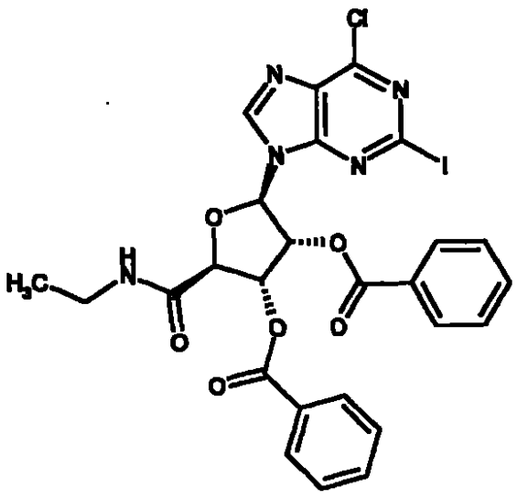
A suspension of 2-amino-6-chloropurine (4.60 g, 27.13 mmol) in 1,1,1-trichloroethane (230 ml) was treated with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (20 ml, 81.4 mmol). The mixture was heated under reflux for 6 hours. The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was treated with a solution of (2*S*,3*S*,4*R*,5R)- and (2*S*,3*S*,4*R*,5S)-5-(acetyloxy)-4-(benzoyloxy)-2-[(ethylamino)carbonyl] tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 14) (14.39 g, 32.6 mmol) in anhydrous toluene (230 ml) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (20 ml,

108.5 mmol). The resulting solution was then heated at 90°C under a nitrogen atmosphere for 90 minutes. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (250 ml) and washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (350 ml) then brine (350 ml). The organic layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (98 : 2 by volume) to afford the title compound as a foam (8.1 g).

^{1}H-NMR (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, br s), 4.90 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.30 (1H, m), 1.15 (3H, t).
LRMS : m/z [MH$^+$] 552.

PREPARATION 47

(2R,3R,4S,5S)-4-(Benzoyloxy)-2-(6-chloro-2-iodo-9H-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-3-furanyl benzoate

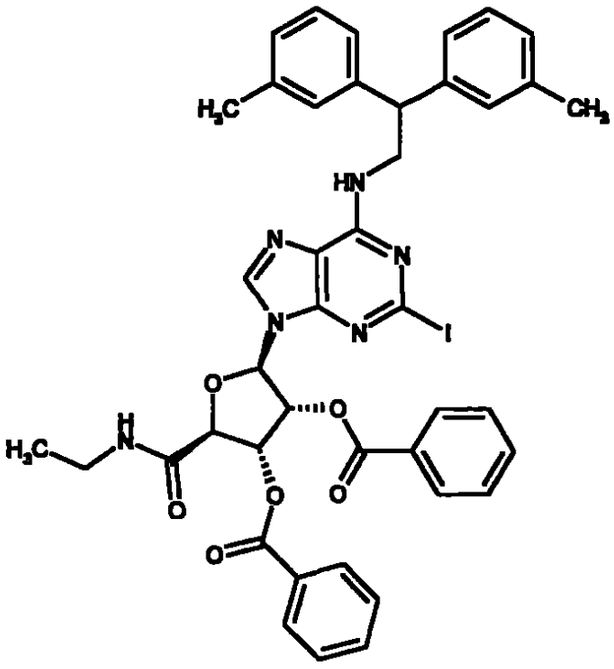


n-Butyl nitrite (4.65 ml, 39.7 mmol) was added to a suspension of (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(2-amino-6-chloro-9*H*-purin-9-yl)-4-(benzoyloxy)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 46) (8.10 g, 14.7 mmol), iodine (3.73 g, 14.7 mmol), copper(I) iodide (6.16 g, 32.3 mmol) and diiodomethane (12.55 ml, 155.8 mmol) in THF (100 ml) and the mixture was heated under reflux for 2.5 hours. The solution was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between aqueous sodium metabisulfite solution (5 % w/v, 100 ml) and dichloromethane (100 ml). The organic layer was separated, filtered through Arbocel (trade mark), dried over anhydrous magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (99 : 1, by volume) to afford the title compound as a yellow foam (7.55 g, 78 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
LRMS : m/z [MNa^+] 684.

PREPARATION 48

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

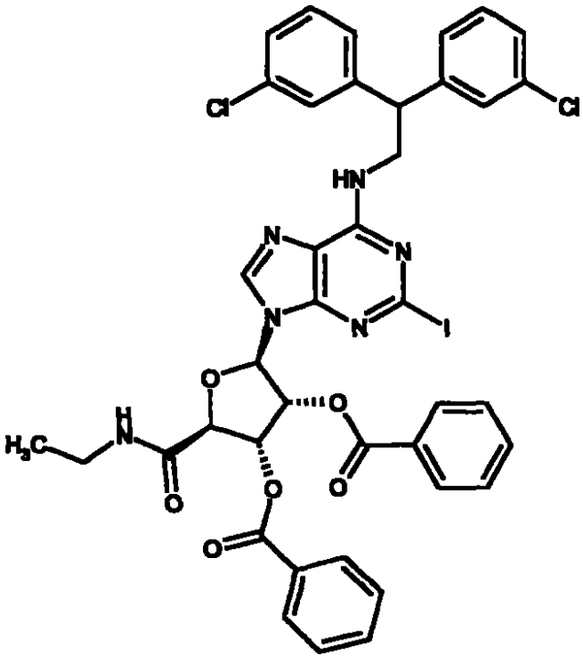


A solution of ((2R,3R,4S,5S)-4-(benzoyloxy)-2-(6-chloro-2-iodo-9H-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 47) (0.6 g, 0.91 mmol) and 2,2-bis(3-methylphenyl)ethylamine (0.3 g, 1.36 mmol) in isopropanol (20 ml) was stirred at room temperature for 48 hours. Solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (99 : 1, by volume) to afford the title compound as a beige foam (0.67 g, 87 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (2H, m), 7.75 (3H, m), 7.60-7.40 (5H, m), 7.25 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.10-7.00 (7H, m), 6.20-6.00 (3H, m), 4.85 (1H, m), 4.25-4.10 (3H, m), 3.65 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.30 (6H, s), 1.20 (3H, t).
LRMS : m/z [MH^+] 852.

PREPARATION 49

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(Benzoyloxy)-2-(6-[[2,2-bis(3-chlorophenyl)ethyl]amino}-2-iodo-9*H*-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]tetrahydro-3-furanyl benzoate

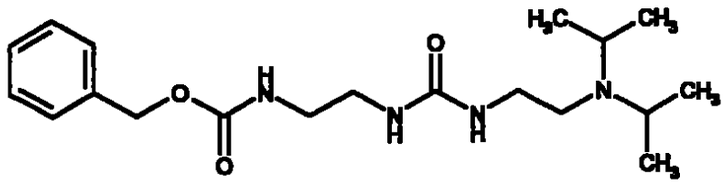


Prepared from ((2R,3R,4S,5S)-4-(benzoyloxy)-2-(6-chloro-2-iodo-9H-purin-9-yl)-5-[(ethylamino)carbonyl]-tetrahydro-3-furanyl benzoate (Preparation 47) and 2,2-bis(3-chlorophenyl)ethylamine by the same method as Preparation 48. The title compound was obtained as a yellow foam.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (2H, m), 7.80 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.55-7.40 (4H, m), 7.30-7.10 (9H, m), 6.25 (1H, m), 6.15-6.05 (2H, m), 5.90 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.25-4.15 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.50 (1H, m), 1.25 (3H, t).

PREPARATION 50

Benzyl 2-[({[2-(diisopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate



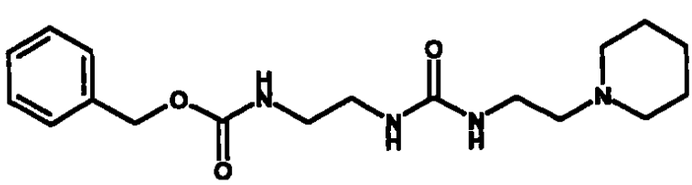
A solution of benzyl 2-aminoethylcarbamate hydrochloride (4.33 g, 18.8 mmol), *N*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 19) (3.73 g, 15.64 mmol) and triethylamine (2.62 ml, 18.8 mmol) in dichloromethane (100 ml) was heated under reflux for 14 hours. The solution was allowed to cool to room temperature and then washed with water (20 ml). The aqueous layer was separated and extracted with more dichloromethane (20 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil (6.25 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40-7.30 (5H, m), 5.50 (1H, br s), 5.10 (1H, s), 4.90 (1H, br s), 3.30 (4H, m), 3.10 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.55 (2H, m), 1.00 (12H, d).

LRMS : m/z [MH^+] 365.

PREPARATION 51

Benzyl 2-[({[2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate



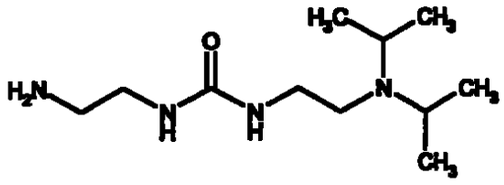
Prepared from benzyl 2-aminoethylcarbamate hydrochloride and *N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (Preparation 18) by a similar procedure to Preparation 50. The title compound was obtained as a yellow oil.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30-7.20 (5H, m), 6.00 (1H, br s), 5.50 (1H, m), 5.10-5.00 (3H, br s), 3.30-3.10 (6H, m), 2.40 (6H, m), 1.55 (4H, m), 1.40 (2H, m).

LRMS : m/z [MH^+] 349.

PREPARATION 52

N-(2-Aminoethyl)-*N'*-[2-(diisopropylamino)ethyl]urea



A solution of benzyl 2-[({[2-(diisopropylamino)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate (Preparation 50) (6.25 g, 14.45 mmol) in ethanol (100 ml) was hydrogenated at room temperature over palladium (II) hydroxide (250 mg) for 4 hours at 414 KPa. The catalyst was removed by filtration through Arbocel (trade mark) and solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient system of dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 1, by volume) changing to dichloromethane : methanol : concentrated aqueous ammonia (90 : 10 : 2, by volume) to afford the title compound as a yellow oil (3.6 g).

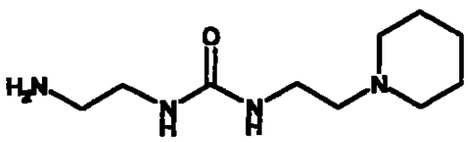
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.30 (1H, br s), 5.15 (1H, m), 3.20 (4H, m), 3.05 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.60 (2H, m), 1.05 (12H, d).

89
87

LRMS : m/z [MH$^+$] 231.

PREPARATION 53

N-(2-Aminoethyl)-*N'*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]urea

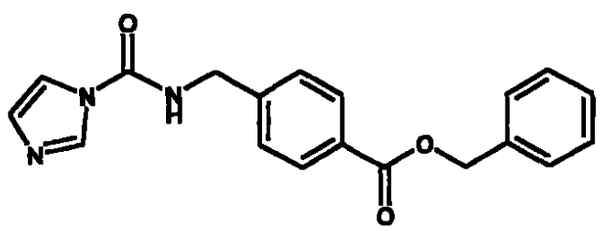


Prepared from benzyl 2-[([]2-(1-piperidinyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate (Preparation 51) by a similar method to Preparation 52. The title compound was obtained as a yellow oil.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.65 (1H, br s), 5.15 (1H, m), 3.20 (4H, m), 2.80 (2H, m), 2.40 (6H, m), 1.55 (4H, m), 1.40 (2H, m).
LRMS : m/z [MH$^+$] 215.

PREPARATION 54

Benzyl 4-[[(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)amino]methyl]benzoate



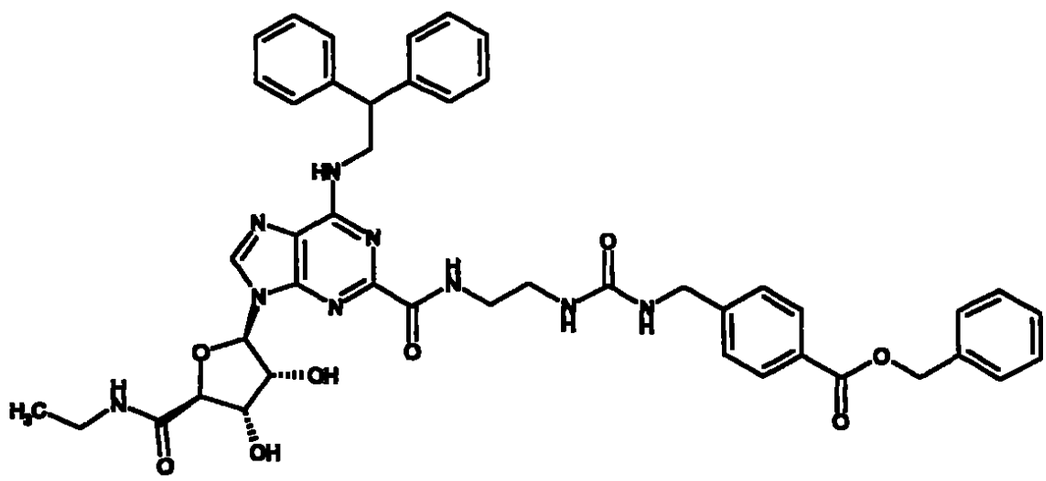
Benzyl 4-(aminomethyl)benzoate hydrochloride (1.0 g, 36 mmol) was dissolved in 10 % w/w aqueous sodium hydroxide solution (20 ml) and the solution

extracted with dichloromethane (30 ml). The organic phase was separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure to give the free base of the amine as a thick oil. This was dissolved in dichloromethane (20 ml) and the solution added dropwise to a solution of N,N'-carbonyldiimidazole (1.62 g, 10 mmol) in dichloromethane (20 ml). After stirring for one hour at room temperature the reaction mixture was diluted with diethyl ether (100 ml) and washed with water (3 X 40 ml) and brine (40 ml). The solution was dried over anhydrous magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure to give the target compound as a white solid (0.97 g, 81 %).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.50-7.30 (9H, m), 6.95 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.60 (2H, m).
LRMS : m/z [MH^+] 336.

PREPARATION 55

Benzyl 4-[({[(2-[(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purin-2-yl)carbonyl]amino}ethyl)amino]carbonyl}-amino)methyl]benzoate



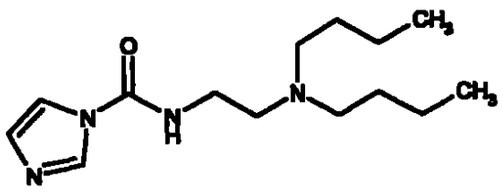
Prepared from *N*-(2-aminoethyl)-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (Preparation 10) and benzyl 4-[[(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)amino]methyl]benzoate (Preparation 54) by a similar method to Example 1. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.35 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.40-7.10 (17H, m), 6.05 (1H, m), 5.20 (2H, m), 4.70 (1H, m), 4.45-4.20 (6H, m), 3.55-3.40 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 1.00 (3H, t).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 841.

PREPARATION 56

N-[2-(Dibutylamino)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide



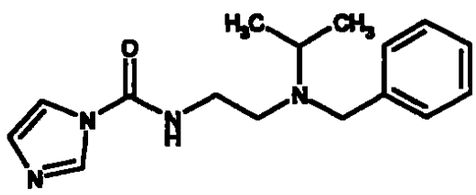
Prepared from *N*^{1},*N*^{1}-dibutyl-1,2-ethanediamine and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.75 (1H, br s), 3.40 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.50-2.30 (4H, m), 1.40-1.20 (8H, m), 0.85 (6H, t).

LRMS : m/z [M-H$^+$] 267.

PREPARATION 57

N-[2-[Benzyl(isopropyl)amino]ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

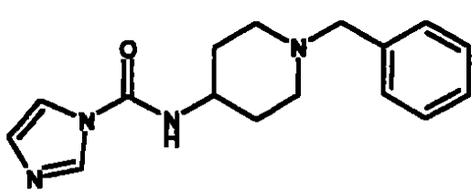


Prepared from *N*^{1}-benzyl-*N*^{1}-isopropyl-1,2-ethanediamine and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85 (1H, s), 7.30-7.15 (5H, m), 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.00 (1H, br s), 3.50 (2H, s), 3.25 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.65 (2H, m), 1.10 (6H, d).

PREPARATION 58

N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-1*H*-imidazole-1-carboxamide



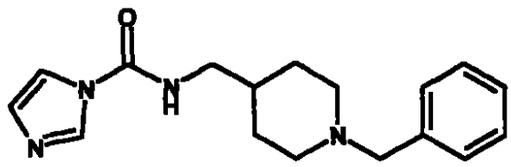
Prepared from 1-benzyl-4-piperidinylamine and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19. The target compound was obtained as a

white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.40-7.20 (6H, m), 7.10 (1H, s), 5.85 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.50 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.25-2.00 (4H, m), 1.60 (2H, m).

PREPARATION 59

N-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)methyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

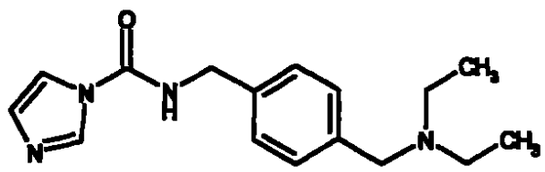


Prepared from (1-benzyl-4-piperidinyl)methylamine and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.20 (6H, m), 7.10 (1H, s), 5.90 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.35 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.75-1.60 (3H, m), 1.40-1.30 (2H, m).

PREPARATION 60

N-[4-[(Diethylamino)methyl]benzyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide



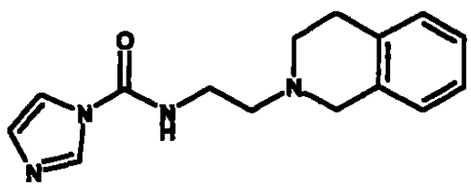
Prepared from *N*-[4-(aminomethyl)benzyl]-*N*,*N*-diethylamine and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.15 (1H, s), 7.35-7.05 (6H, m), 4.60 (2H, s), 3.50 (2H, s), 2.50 (4H, q), 1.05 (6H, t).

LRMS : m/z [MH^+] 287.

PREPARATION 61

N-[2-(3,4-Dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)ethyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide

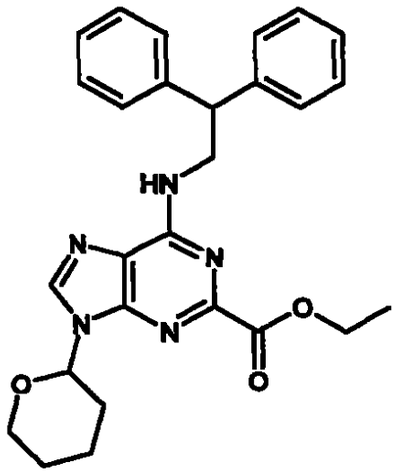


Prepared from 2-(3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)ethylamine and N,N'-carbonyldiimidazole by a similar method to Preparation 19. The target compound was obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.15-6.95 (5H, m), 6.65 (1H, br s), 3.70 (2H, s), 3.60 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.75 (4H, m).

PREPARATION 62

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



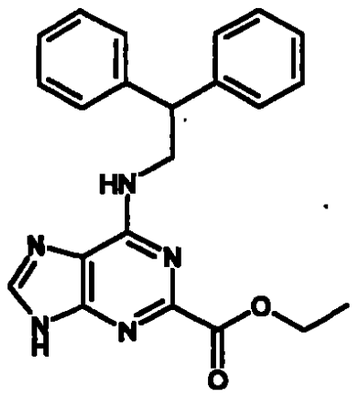
To a suspension of palladium (II) acetate (1.50 g, 0.00668 moles) in absolute ethanol (1000 ml) was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (7.00 g, 0.0126 moles) and the resultant suspension was stirred under an atmosphere of nitrogen for 18 hours to give the catalyst mixture. To a mixture of 2-chloro-*N*-(2,2-diphenylethyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purin-6-amine (WO/0023457) (Preparation 2) (700 g, 1.61 moles) and absolute ethanol (4500 ml) in an autoclave was added anhydrous sodium carbonate (94 g, 0.887 moles) and the catalyst mixture prepared above. The autoclave was flushed twice with carbon monoxide gas, then pressurised to 2000kPa using carbon monoxide gas. The mixture was then heated at 103-107°C with stirring for 10 hours, and the autoclave was then vented, flushed with carbon monoxide, and then re-pressurised to 2000kPa with carbon monoxide. Heating at 103-107°C with stirring was continued for a further 14 hours. The mixture was cooled to 60°C and then filtered through a bed of warm Celite (trade mark). The resultant filtrate was allowed to cool to ambient temperature whereupon crystallisation

occurred and, after stirring at this temperature for 7 hours, the resultant suspension was filtered The filter cake was washed with cold absolute ethanol (500 ml) and the solid was dried *in vacuo* for 24 hours at 55°C to give the title compound as a cream coloured solid (575 g), m.p. 138-140°C.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH$^+$]: 472.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ :8.05 (1H, s), 7.45-7.15 (10H, m), 5.95-5.80 (2H, m), 4.60-4.30 (5H, m), 4.15 (1H, br d), 3.80 (1H, br t), 2.20-1.60 (6H, m), 1.50 (3H, t).

PREPARATION 63

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

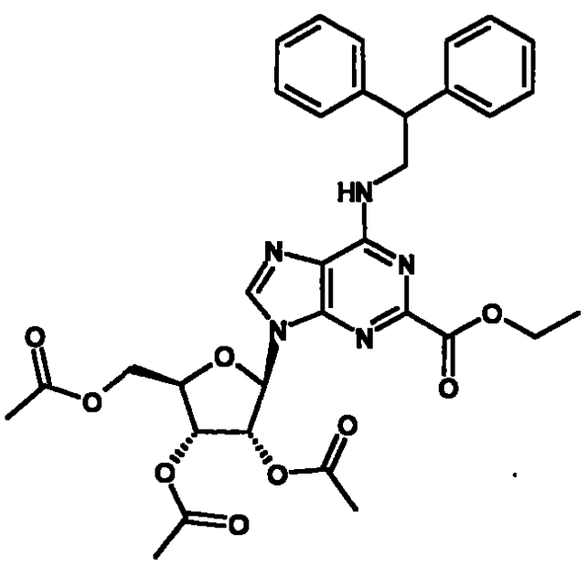


To a suspension of ethyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 62) (250 g, 0.530 moles) in absolute ethanol (1250 ml) under an atmosphere of nitrogen was added trifluoroacetic acid (73.5 g, 0.645 moles) and the resultant mixture was heated at 50°C for 20 hours. The mixture was cooled and the solid was collected by filtration. The filter cake was washed with absolute ethanol (350 ml) and was then dried *in vacuo* at 50°C to give the title compound (206.5 g) as a cream coloured fine powder, m.p. >200°C.
LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH$^+$] 388.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.36 (1H, br s), 8.00 (1H, br t), 7.48-7.12 7 (10H, m), 4.80-4.00 (5H, br m), 1.48-1.22 (3H, br m).

PREPARATION 64

Ethyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetyloxy)-5-[(acetyloxy)methyl]tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



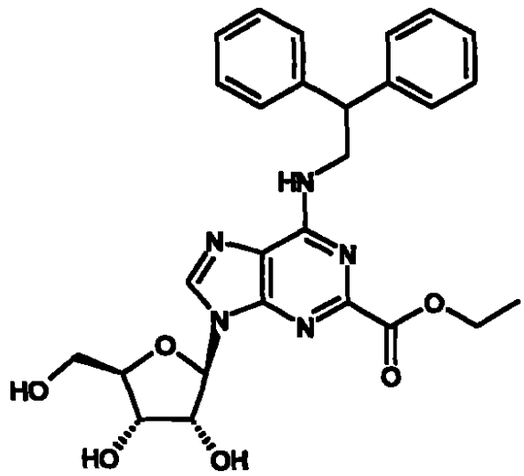
To a suspension of ethyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 63) (40.0 g, 0.103 moles) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (240 ml) under an atmosphere of nitrogen was added 4-methylmorpholine (11.5 g, 12.5 ml, 0.114 moles) and the resultant mixture was heated to 45°C with stirring. To this mixture was then added trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate (27.5 g, 22.4 ml, 0.124 moles) over a period of 10 minutes. The resultant orange solution was then heated to 55°C, and a solution of 1,2,3,5-tetra-O-acetyl-ß-D-ribofuranose (36.1 g, 0.113 moles) in 1,2-dimethoxyethane (100 ml plus 20 ml to rinse through) was added over a period of 10 minutes. The reaction was then stirred at 57-60°C for 2 hours after which time the mixture was cooled to ambient temperature. The reaction mixture was

then cautiously added to a mixture of saturated aqueous sodium bicarbonate solution (400 ml) and ethyl acetate (400 ml) with vigorous stirring. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (400 ml). The combined organic phases were dried over anhydrous magnesium sulphate and were then concentrated *in vacuo* to give the crude product as an orange foam (74.9 g) that could be used as such for the next step. This crude product can be purified using flash chromatography on silica gel eluting with a gradient system of 10 % v/v diethyl ether in dichloromethane changing to 25% v/v diethyl ether in dichloromethane to give the title compound as a colourless foam.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 646.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98 (1H, br s), 7.40-7.17 (10H, m), 6.27 (1H, d), 6.00-5.78 (3H, m), 4.60-4.30 (8H, m), 2.16 (3H, s), 2.08 (6H, s), 1.45 (3H, t).

PREPARATION 65

Ethyl 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



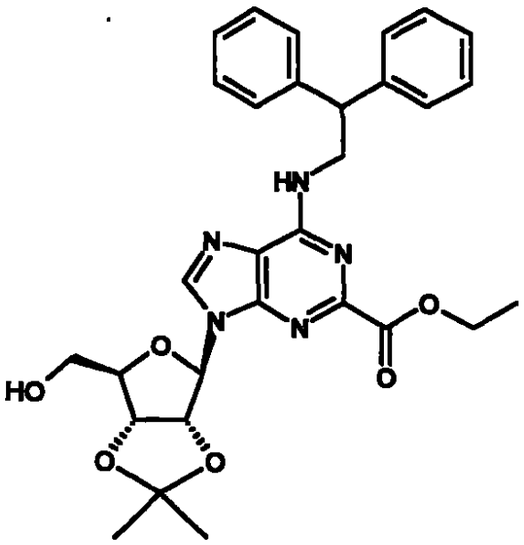
To a solution of crude ethyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetyloxy)-5-[(acetyloxy)methyl]tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 64) (74.9 g, assumed 0.103 moles) in warm absolute ethanol (330 ml) was added sodium ethoxide (1.2 g, 0.018 moles) in portions over 23 hours. The resultant mixture was stirred for a further 3 hours and then glacial acetic acid (1.5 ml) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* to give the crude product as a light brown foam (63.7 g) that was used as such for the next step. The crude product can be purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient system of 5% v/v isopropanol in dichloromethane changing to 7.5% v/v isopropanol in dichloromethane changing to 10% v/v isopropanol in dichloromethane followed by crystallisation from *tertiary*-butyl methyl ether to give the title compound as colourless crystals, m.p. 118-120°C.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 520.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.61 (0.25H, br s), 8.47 (0.75H, br s), 8.17 (1H, br t), 7.45-7.10 (10H, m), 5.92 (1H, br d), 5.41 (1H, br d), 5.10 (1H, br d), 5.00 (1H, t), 4.80-4.45 (3H, m), 4.44-4.10 (2H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 3.78-3.61 (1H, m), 3.60-3.50 (1H, m), 1.48-1.11 (3H, m).

PREPARATION 66

Ethyl 9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



To a solution of crude ethyl 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 65) (62.7g, assumed 0.103 moles) in dry acetone (314 ml) under an atmosphere of nitrogen was added concentrated sulphuric acid (5.3 ml, 0.103 moles) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 2.5 hours. 2,2-Dimethoxypropane (21.5 g, 25.4 ml, 0.207 moles) was then added and stirring was continued for a further 2.5 hours. The reaction mixture was then added to saturated aqueous sodium bicarbonate solution (300 ml) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 0.2 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the aqueous residue was extracted with ethyl acetate (400 ml then 200 ml). The organic phases were combined and washed with saturated brine (300 ml), dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give a yellow foam (58.2 g). A solution of this material in *tertiary*-butyl methyl ether (250 ml) was stirred at ambient temperature, under an atmosphere of nitrogen, to give a suspension that was then cooled in ice for 1 hour and the solid was then collected by filtration. The filter cake was washed with cold *tertiary*-butyl methyl ether (50 ml) and the product was dried *in vacuo* to give the title compound as a colourless solid (12.7 g). The mother liquors were purified by flash

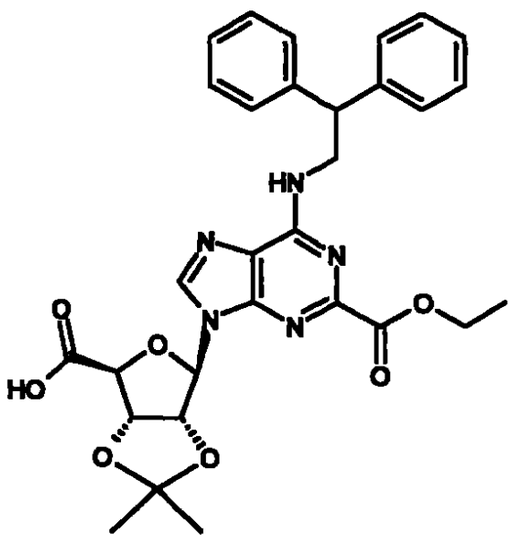
chromatography on silica gel (400 g) eluting with 75% v/v ethyl acetate in heptane to give slightly impure product (32.9g) as a foam that was crystallised from *tertiary*-butyl methyl ether (150 ml) to give more title compound (8.3 g). The mother liquors were again concentrated *in vacuo* to give a foam (23.2 g) that was purified by flash chromatography eluting using a gradient system of 50% v/v ethyl acetate in toluene changing to 90% v/v ethyl acetate in toluene to give 2 fractions (9.7 g and 11.8 g) that were separately crystallised from *tertiary*-butyl methyl ether (100 ml and 120 ml respectively) to give more title compound (6.6g and 8.8 g respectively). The total yield of the title compound was therefore 36.4 g, and it was isolated as a colourless crystalline solid, m.p. 126-128°C.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 560.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.60 (0.25H, br s), 8.45 (0.75H, s), 8.19 (1H, br t), 7.42-7.11 (10H, m), 6.19 (1H, br s), 5.40-5.25 (1H, m), 5.12-4.90 (2H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 4.80-4.45 (1H, br s), 4.44-4.02 (4H, m), 3.65-3.50 (2H, m), 1.57 (3H, s), 1.50-1.10 (6H, m).

PREPARATION 67

(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-2-(ethoxycarbonyl)-9*H*-purin-9-yl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylic acid



To a solution of ethyl 9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 66) (15.4 g, 0.0276 moles) in acetonitrile under an atmosphere of nitrogen was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy, free radical (0.30 g, 0.0019 moles) and aqueous sodium dihydrogen phosphate (120 ml of a 0.67*M* solution). The resultant mixture was heated to 45°C with stirring. A solution of sodium chlorite (6.5 g, 0.072 moles) in water (75 ml) and a solution of sodium hypochlorite (0.32 ml of commercial solution with 12% w/v available chlorine, 0.000551 moles) in water (38 ml) were added separately and simultaneously to the stirred mixture over a period of 1 hour. The resultant mixture was then stirred at 45-50°C for 10 hours, and for 18 hours at ambient temperature. The reaction mixture was then added to a solution of sodium sulphite (18g, 0.143 moles) in water (300 ml) with stirring. After stirring for 5 minutes, the pH was adjusted to 3.7 by the addition of 2*M* aqueous hydrochloric acid and the mixture was extracted with ethyl acetate (200 ml then 100 ml). The organic phases were combined, dried over anhydrous magnesium sulphate and were then concentrated *in vacuo* to give the title

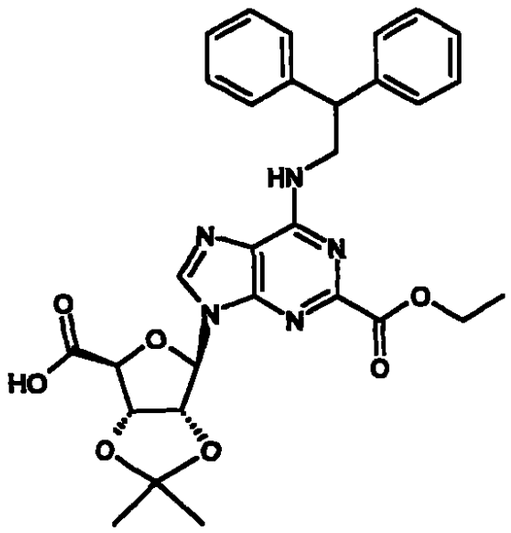
compound (15.1g) as a colourless foam that was used as such for the next step. If necessary, this crude product can be purified by standard means, for example by flash chromatography on silica gel.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH$^+$] 574.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 12.80 (1H, br s), 8.52 (0.25H, br s), 8.38 (0.75H, s), 8.13 (1H, br t), 7.45-7.12 (10H, m), 6.40 (1H, s), 5.81 (1H, d), 5.48 (1H, d), 4.80-4.00 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.45-1.13 (6H, m).

PREPARATION 68

(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-2-(ethoxycarbonyl)-9*H*-purin-9-yl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylic acid



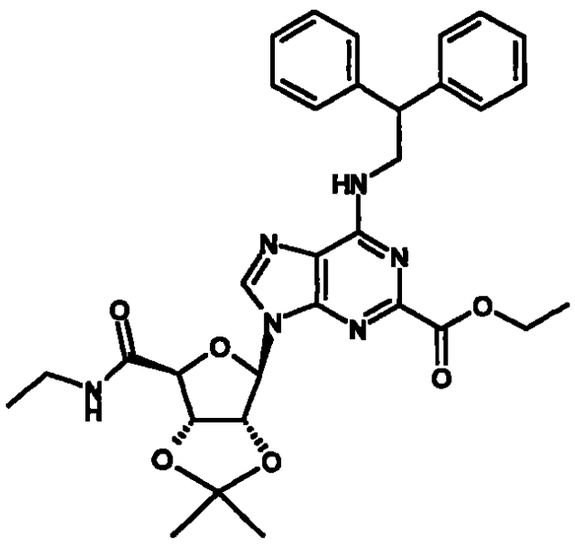
To a solution of 9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 66) (5.0 g, 0.0089 moles) in dichloromethane (75 ml) was added 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy, free radical (0.020 g, 0.000128 moles), tetrabutylammonium bromide (0.22 g, 0.000682 moles) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (25 ml). To this rapidly stirred

mixture was then added an aqueous solution of sodium hypochlorite (33 ml of a 0.531*M* solution, 0.0175 moles) over a period of 15 minutes at ambient temperature and stirring was continued for an additional 1.5 hours. To the resultant mixture was added an aqueous solution of sodium sulphite (50 ml of 10% w/v solution) and stirring was continued for 10 minutes. The slightly cloudy organic phase was then separated, and was then concentrated to dryness *in vacuo* to give a yellow foam. This material was partitioned between ethyl acetate (50 ml) and aqueous hydrochloric acid (25 ml of a 2*M* solution). The organic phase was then washed with water, and was then concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in ethyl acetate (50 ml) and was concentrated again *in vacuo* to give the title compound (5.23 g) as a pale yellow foam that was used as such for the next step. If necessary, this crude product can be purified by standard means, for example by flash chromatography on silica gel.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 574.
^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 12.80 (1H, br s), 8.52 (0.25H, br s), 8.38 (0.75H, s), 8.13 (1H, br t), 7.45-7.12 (10H, m), 6.40 (1H, s), 5.81 (1H, d), 5.48 (1H, d), 4.80-4.00 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.45-1.13 (6H, m).

PREPARATION 69

Ethyl 9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate



To a solution of (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-(ethoxycarbonyl)-9*H*-purin-9-yl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylic acid (Preparations 67 and 68) (20.0 g, 0.0349 moles) in anhydrous tetrahydrofuran (100 ml) under an atmosphere of nitrogen was added 1,1'-carbonyldiimidazole (6.80g, 0.0418 moles) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. To this solution was then added a solution of ethylamine in tetrahydrofuran (24.4 ml of a 2*M* solution, 0.0488 moles) with cooling at 15°C, and the resultant mixture was then stirred at ambient temperature for 2 hours. To the mixture was added more of a solution of ethylamine in tetrahydrofuran (3.5 ml of a 2*M* solution, 0.0007 moles) and stirring was continued for an additional 2 hours after which time deionised water (10 ml) was added. The resultant mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was then partitioned between ethyl acetate (200 ml) and aqueous citric acid (200 ml of a 0.5*M* solution). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (50 ml). The organic phases were combined and were washed successively with deionised water (200 ml), saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 ml) and saturated brine (200 ml), and were subsequently dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give the crude product as a cream coloured foam

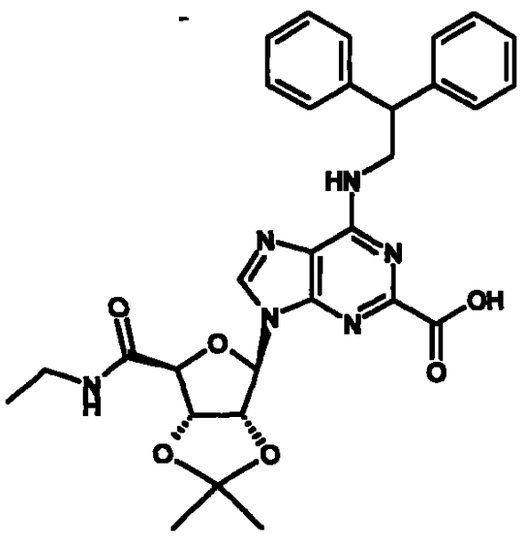
(20.22 g). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (700g) eluting with a gradient system of 65% v/v ethyl acetate in heptane changing to 80% v/v ethyl acetate in heptane changing to ethyl acetate, to give the title compound (16.55 g) as a colourless foam.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 601.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.53 (0.25H, br s), 8.38 (0.75H, s), 8.15 (1H, br t), 7.42-7.12 (11H, m), 6.40 (1H, br s), 5.59 (1H, br d), 5.40 (1H, br d), 4.80-4.00 (6H, m), 2.83-2.60 (2H, m) 1.55 (3H, s), 1.45-1.25 (6H, m), 0.52 (3H, br t).

PREPARATION 70

9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(Ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylic acid



To a solution of ethyl 9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate (Preparation 69) (16.47 g, 0.0274 moles) in methanol (164 ml) was added aqueous sodium hydroxide (30.2 ml of a 1*M* solution, 0.0302 moles) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature under an

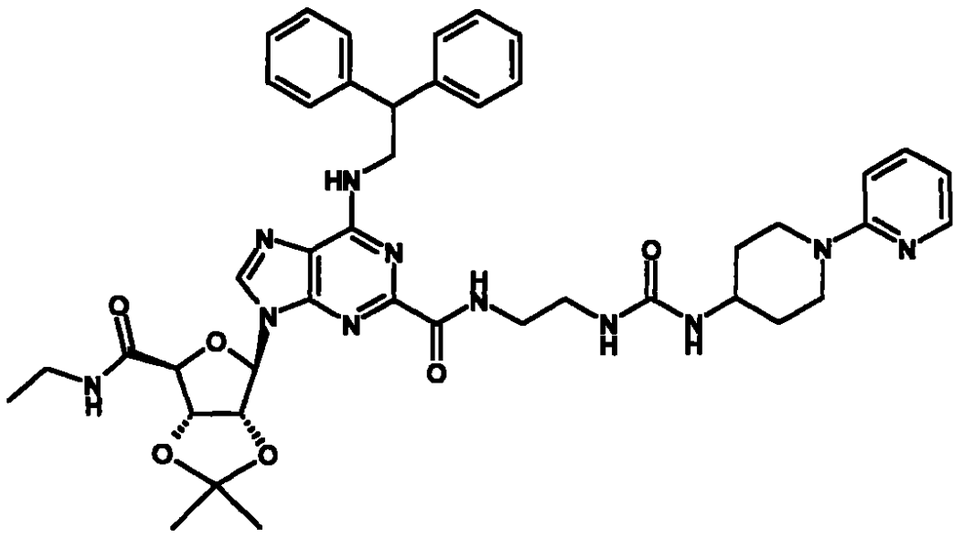
atmosphere of nitrogen for 1.5 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and to the residue was added dichloromethane (160 ml) and deionised water (160 ml). The pH of this mixture was adjusted to pH 4 by the addition of aqueous 2*M* hydrochloric acid with stirring. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (75 ml). The organic phases were then combined, dried over anhydrous magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give the title compound (15.5 g) as a cream coloured foam that was used as such for the next step. If necessary, this crude product can be purified by standard means, such as flash chromatography on silica gel.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 573.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 12.71 (1H, br s) 8.52 (0.25H, br s), 8.36 (0.75H, s), 8.08 (1H, br t), 7.50 (1H, br t), 7.40-7.12 (10H, m), 6.40 (1H, br s), 5.55 (1H, br d), 5.38 (1H, br d), 4.75-4.40 (2.5H, m), 4.25-4.03 (1.5H, m) 2.88-2.63 (2H, m) 1.55 (3H, s), 1.34 (3H, m), 0.52 (3H, br t).

PREPARATION 71

9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(Ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-[([1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino)carbonyl]amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide



To a solution of 9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl}-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylic acid (Preparation 70) (14.98 g, 0.0262 moles) in dichloromethane (75 ml) under an atmosphere of nitrogen was added 1,1'-carbonyldiimidazole (4.7 g, 0.029 moles) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 hours to give a solution of the derived acyl imidazolide. To a solution of *N*-(2-aminoethyl)-*N'*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]urea dihydrochloride (Preparation 73) (10.1 g, 0.0301 moles) in dichloromethane (75 ml) under an atmosphere of nitrogen was added triethylamine (5.6 g, 7.7 ml, 0.055 moles), and the resultant suspension was cooled to 15°C. To this suspension was then added the solution of the acyl imidazolide prepared above and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours after which time deionised water (5 ml) was added. The mixture was washed with aqueous citric acid (150 ml of a 0.5*M* solution) that had been saturated with sodium chloride. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (75 ml). The organic phases were combined and were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. After separating the phases, the aqueous layer was extracted with dichloromethane (75 ml) and the organic phases were then

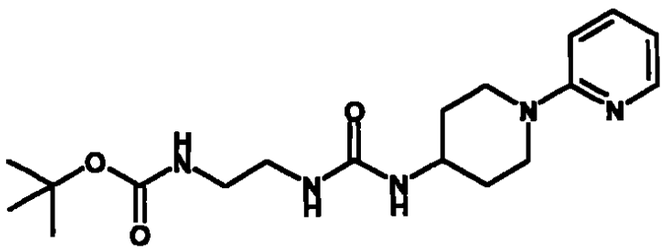
combined, dried over anhydrous magnesium sulphate and then were concentrated in vacuo to give the title compound (21.28 g) as a light blue foam that was used as such for the next step. This crude product can be purified by standard means such as by flash chromatography on silica gel eluting with a system comprising 95:5:0.5, by volume, dichloromethane:methanol:concentrated aqueous ammonia to give the pure title compound.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 818.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ : 8.51 (1H, br s), 8.33 (1H, br s), 8.09 (1H, m), 8.01 (1H, br t), 7.58 (1H, br t), 7.48 (1H, t), 7.42-7.10 (10H, m), 6.78 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 6.42 (1H, s), 6.01 (1H, br s), 5.95 (1H, br d), 5.60 (1H, br d), 5.39 (1H, br d), 4.72-4.55 (2.5H, m), 4.33-4.00 (3.5H, m), 3.75-3.55 (1H, m), 3.44-3.20 (4H, m (partly obscured by water peak)), 2.88 (2H, br t), 2.80-2.62 (2H, m), 1.87-1.70 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.36-1.20 (2H, m), 0.47 (3H, t).

PREPARATION 72

tert-Butyl 2-[({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate



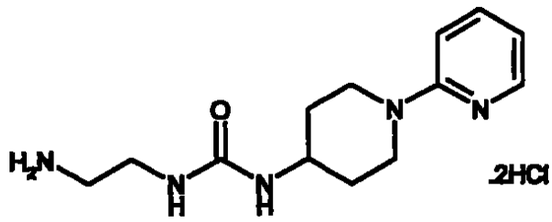
To an ice-cooled solution of 1-(2-pyridinyl)-4-piperidinylamine dihydrochloride (EP-A-0021973) (20.82 g, 0.0832 moles) and 1,1'-carbonyldiimidazole (14.85 g, 0.915 moles) in acetonitrile (140 ml) under an atmosphere of nitrogen was added *N,N*-di-*iso*-propylethylamine (22.0 g, 29.7 ml, 0.170 moles) over a period of 20 minutes. The resultant light brown solution was stirred at ambient

temperature for 20 minutes and a solution of *tert*-butyl *N*-(2-aminoethyl)carbamate (14.0 g, 0.0874 moles) in acetonitrile (10 ml plus 5 ml rinse) was added over a period of 5 minutes. The resultant mixture was then heated under reflux for 2.5 hours. After cooling to ambient temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in ethyl acetate (150 ml). This solution was washed successively with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (70 ml) and deionised water (20 ml). The aqueous phases were extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml) and the combined organic phases were washed with water. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulphate and the solution was concentrated to a volume of approximately 200 ml *in vacuo*. The resultant solution was then distilled at atmospheric pressure until the volume was approximately 75 ml. The solution was allowed to cool to ambient temperature during which time crystallisation occurred. The resultant thick slurry was diluted with ethyl acetate (60 ml) and was cooled in ice. The solid was collected by filtration and the filter cake was washed with cold ethyl acetate (2 x 30 ml). The resultant solid was dried *in vacuo* at 50°C for 20 hours to give the crude product (24.0 g) that was recrystallised from ethyl acetate (270 ml) to give the title compound (20.7 g) as a colourless solid.

LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 364.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20-8.10 (1H, m), 7.45 (1H, t), 6.65 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 5.42 (1H, br t), 5.25 (1H, br s), 5.04 (1H, d), 4.15 (2H, d), 3.90-3.68 (1H, m), 3.47-3.10 (4H, m), 3.00 (2H, br t), 2.00 (2H, br d), 1.55-1.28 (11H, m).

PREPARATION 73

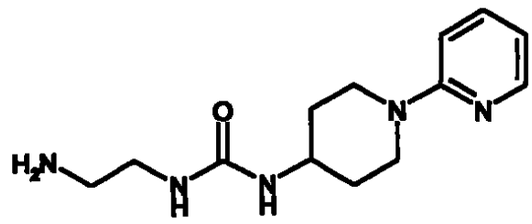
N-(2-Aminoethyl)-*N'*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]urea dihydrochloride



To a suspension of *tert*-butyl 2-[({[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate (Preparation 72) (20.6 g, 0.0567 moles) in ethyl acetate (115 ml) under an atmosphere of nitrogen was added a saturated solution of hydrogen chloride in ethyl acetate (115 ml) and the resulting thick slurry was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solid was collected by filtration and the filter cake was washed with ethyl acetate (2 x 50 ml) after which it was dried *in vacuo* at 50°C to give the title compound (21.0 g) as a hygroscopic colourless solid, m.p. 112-120°C.
LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH^+] 264.
^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ : 7.92 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.23 (1H, d), 6.86 (1H, t), 4.00 (2H, br d), 3.85-3.70 (1H, m), 3.47-3.24 (4H, m), 3.18-2.95 (2H, m), 2.10-1.92 (2H, m), 1.53 (2H, br q).

PREPARATION 74

N-(2-Aminoethyl)-*N'*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]urea



To a suspension of 1-(2-pyridinyl)-4-piperidinylamine dihydrochloride (EP-A-0021973) (1.0 g, 0.0040 moles) in ethyl acetate (10 ml) under an atmosphere of

nitrogen was added 1,1'-carbonyldiimidazole (0.713 g, 0.0044 moles) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. After this time, triethylamine (0.40 g, 0.5 ml, 0.004 moles) was then added and stirring was continued for a further 2 hours after which time more *N,N'*-carbonyldiimidazole (0.145 g, 0.0009 moles) was added. The reaction mixture was stirred for a further 2 hours and it was then added to a solution of 1,2-diaminoethane (2.4 g, 2.7 ml, 0,04 moles) in ethyl acetate (3 ml) over 15 minutes together with the additional ethyl acetate (17 ml) used to rinse through the apparatus. The resultant mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The layers were then separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 20 ml). The organic layers were then combined, dried over anhydrous magnesium sulphate and were then concentrated *in vacuo* to give the crude product (0.83 g). Examination of this crude product by high performance liquid chromatography-mass spectroscopy and ^{1}H NMR, by comparison with a genuine sample of the title compound (as the free base, prepared from *N*-(2-aminoethyl)-*N'*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]urea dihydrochloride (Preparation 73)), showed that the title compound was present as the major constituent together with minor impurities.

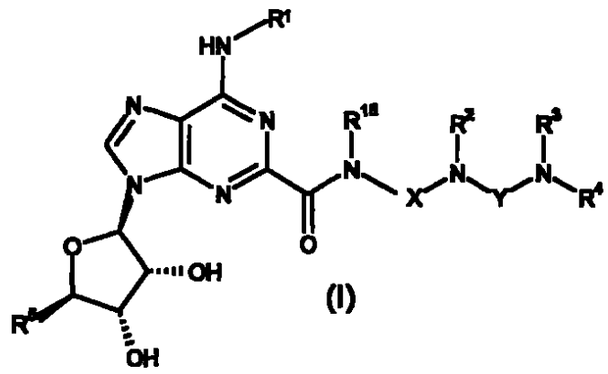
LRMS (positive atmospheric pressure chemical ionisation) : m/z [MH$^+$] 264.
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.15 (1H, d), 7.44 (1H, t), 6.64 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 5.42-5.30 (2H, m), 4.15 (2H, br d), 3.90-3.70 (1H, m), 3.28-3.08 (2H, m), 3.05-2.88 (2H, m), 2.79 (2H, t), 2.07-1.85 (2H, m), 1.52-1.28 (2H, m).

PHARMACOLOGICAL DATA

The compounds of Examples 1-35 were tested for biological activity by the method described on pages 51 and 52 and all were found to have an IC_{50} of less than 100nM.

CLAIMS

1. A compound of the formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl or fluorenyl, said C_1-C_8 alkyl being 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_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo or cyano;

(A) R^2 is H or C_1-C_8 alkyl, R^{1B} is H or C_1-C_8 alkyl, and X is either (i) unbranched C_2-C_8 alkylene optionally substituted by C_1-C_8 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl, or (ii) a group of the formula:

$$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$$

where W is C_5-C_7 cycloalkylene optionally substituted by C_1-C_8 alkyl, n is 0 or 1 and p is 0 or 1, or

(B) R^{1B} is H or C_1-C_8 alkyl, and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl, or

(C) R^2 is H or C_1-C_6 alkyl, and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl;

either, R^3 and R^4, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperidinyl or homopiperazinyl, each being optionally substituted on a ring nitrogen or carbon atom by C_1-C_6 alkyl or C_3-C_6 cycloalkyl and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by -NR^6R^7,

or, R^3 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl and R^4 is
(a) azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl or het, or
(b) -(C_2-C_6 alkylene)-R^8,
(c) -(C_1-C_6 alkylene)-R^{13}, or
(d) C_1-C_6 alkyl or C_3-C_6 cycloalkyl;

R^5 is CH_2OH or $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 and R^7 are either each independently H or C_1-C_6 alkyl or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl, said azetidinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl;

R^8 is (i) azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each being optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_1-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_1-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-

C_6)-alkyl, $-CONR^9R^9$, $-COOR^9$ or C_2-C_6 alkanoyl, and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by fluoro-(C_1-C_6)-alkoxy, halo, $-OR^9$, cyano, $-S(O)_mR^{10}$, $-NR^9R^9$, $-SO_2NR^9R^9$, $-NR^9COR^{10}$ or $-NR^9SO_2R^{10}$, and said piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl being optionally substituted on the ring nitrogen atom not attached to the C_2-C_6 alkylene group by C_1-C_6 alkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_2-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_2-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, $-COOR^{10}$, C_3-C_6 cycloalkyl, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^9$ or $-CONR^9R^9$, or

(ll) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or phenyl;

R^{10} is C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or phenyl;

R^{11} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl;

R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, $-CONR^9R^9$, $-COOR^{10}$, C_2-C_6 alkanoyl or $-SO_2NR^9R^9$;

R^{13} is (a) phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, -(C_1-C_3 alkylene)-(C_1-C_6 alkoxy), halo, cyano, -(C_1-C_3 alkylene)-CN, $-CO_2H$, -(C_1-C_3 alkylene)-CO_2H, $-CO_2$(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_3 alkylene)-CO_2(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_3 alkylene)-$NR^{14}R^{14}$, $-CONR^{14}R^{14}$ or -(C_1-C_3 alkylene)-$CONR^{14}R^{14}$, or (b) azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-2-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl or het;

R^{14} is H or C_1-C_6 alkyl optionally substituted by cyclopropyl;

m is 0, 1 or 2;

Y is CO, CS, SO_2 or C=N(CN); and

"het", used in the definition of R^4 and R^{15}, is a C-linked, 4- to 6-membered ring, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or 1 or 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulphur ring heteroatom, optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, hydroxy, oxo or halo.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by 1 or 2 phenyl substituents, said phenyl being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl or halo.

3. A compound as claimed in claim 2 wherein R^1 is diphenylethyl, bis(3-methylphenyl)ethyl or bis(3-chlorophenyl)ethyl.

4. A compound as claimed in claim 3 wherein R^1 is 2,2-diphenylethyl, 2,2-bis(3-methylphenyl)ethyl or 2,2-bis(3-chlorophenyl)ethyl.

5. A compound as claimed in claim 4 wherein R^1 is 2,2-diphenylethyl.

6. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^2 is H.

7. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^{15} is H.

8. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein X is 1,2-ethylene or 1,3-propylene.

9. A compound as claimed in claim 8 wherein X is 1,2-ethylene.

10. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or a group of the formula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

where W is C_6-C_7 cycloalkylene, n is 0 or 1 and p is 0 or 1.

11. A compound as claimed in claim 10 wherein R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or a group of the formula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

where W is C_6-C_7 cycloalkylene, n is 0 and p is 0.

12. A compound as claimed in claim 11 wherein R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene, 1,3-propylene or 1,4-cyclohexylene.

13. A compound as claimed in claim 12 wherein R^2 is H, R^{15} is H and X is 1,2-ethylene.

14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 3- or 4-piperidinyl, each being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl.

15. A compound as claimed in claim 14 wherein R^{15} is H and R^2 and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl.

16. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 wherein R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 3- or 4-piperidinyl, each being optionally substituted by C_1-C_8 alkyl.

17. A compound as claimed in claim 16 wherein R^2 is H and R^{15} and X, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl.

18. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^3 is H.

19. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each optionally substituted by benzyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, said pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl each optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_8 cycloalkoxy, hydroxy, oxo or halo.

20. A compound as claimed in claim 19 wherein R^4 is piperidin-3-yl or piperidin-4-yl, each substituted by benzyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl.

21. A compound as claimed in claim 20 wherein R^4 is piperidin-4-yl substituted by pyridin-2-yl.

22. A compound as claimed in claim 21 wherein R^4 is 1-(pyridin-2-yl)piperidin-4-yl.

23. A compound as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein R^4 is -(C_2-C_6 alkylene)-R^8.

24. A compound as claimed in claim 23 wherein R^4 is $-CH_2CH_2R^8$.

25. A compound as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein R^4 is -(C_1-C_6 alkylene)-R^{13}.

26. A compound as claimed in claim 25 wherein R^4 is $-CH_2R^{13}$ or $-CH_2CH_2R^{13}$.

27. A compound as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein R^4 is C_3-C_8 cycloalkyl.

28. A compound as claimed in claim 27 wherein R^4 is cyclohexyl.

29. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein R^5 is -CH_2OH or -CONH(C_1-C_6 alkyl).

30. A compound as claimed in claim 29 wherein R^5 is -$CONHCH_2CH_3$.

31. A compound as claimed in claim 23 or 24 wherein R^6 is (i) azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each being optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl and said piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl being optionally substituted on the ring nitrogen atom not attached to the C_2-C_6 alkylene group by C_1-C_6 alkyl, or (ii) is $NR^{11}R^{12}$.

32. A compound as claimed in claim 31 wherein R^6 is piperidin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl each optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl.

33. A compound as claimed in claim 32 wherein R^6 is piperidin-1-yl, 4-isopropylpiperidin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl.

34. A compound as claimed in claim 31 wherein R^6 is $NR^{11}R^{12}$ where $NR^{11}R^{12}$ is N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, N(C_1-C_6 alkyl)(C_3-C_8 cycloalkyl) or N(C_1-C_6 alkyl)(benzyl).

35. A compound as claimed in claim 34 wherein $NR^{11}R^{12}$ is N,N-diisopropylamino, N,N-di-n-butylamino, N-cyclopentyl-N-isopropylamino, N-cyclohexyl-N-isopropylamino or N-benzyl-N-isopropylamino.

36. A compound as claimed in claim 31 wherein R^{11} is H or C_1-C_6 alkyl and R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or benzyl.

37. A compound as claimed in claim 36 wherein R^{11} is C_1-C_6 alkyl and R^{12} is C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or benzyl.

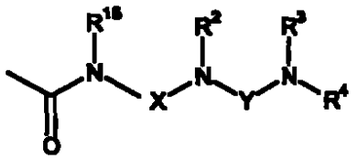
38. A compound as claimed in claim 37 wherein R^{11} is isopropyl or n-butyl and R^{12} is isopropyl, n-butyl, cyclopentyl, cyclohexyl or benzyl.

39. A compound as claimed in claim 25 or 26 wherein R^{13} is either phenyl optionally substituted by -(C_1-C_3 alkylene)-$NR^{14}R^{14}$ or -CO_2H, or piperidin-2-yl, piperidin-3-yl or piperidin-4-yl each optionally substituted by benzyl.

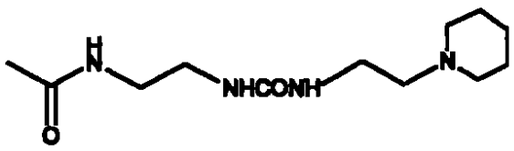
40. A compound as claimed in claim 39 wherein R^{13} is phenyl, 4-(N,N-diethylamino)methylphenyl, 4-carboxyphenyl or 1-benzylpiperidin-4-yl.

41. A compound as claimed in any one of the preceding claims wherein Y is CO.

42. A compound as claimed in claim 1 wherein

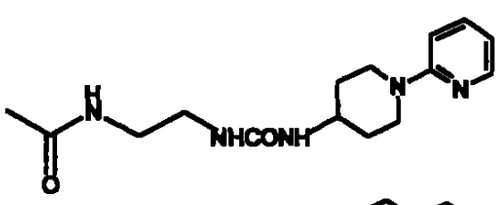


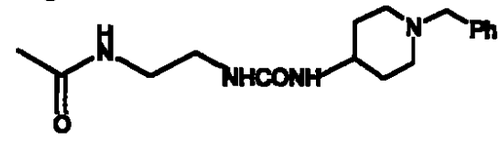
is

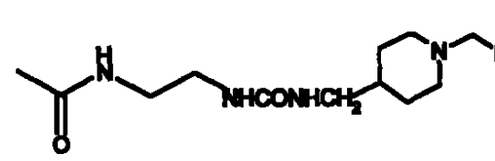


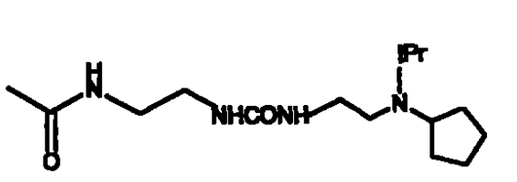


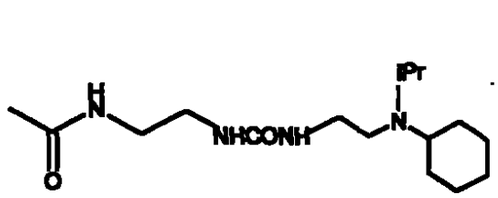




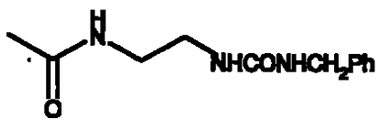


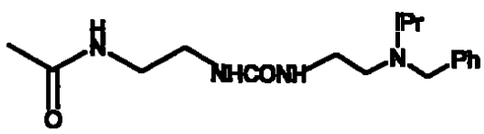


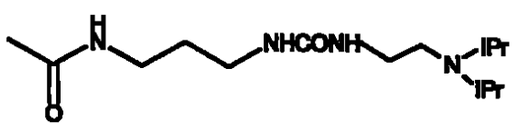


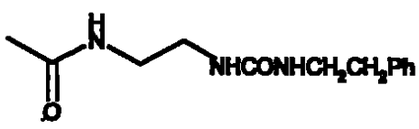


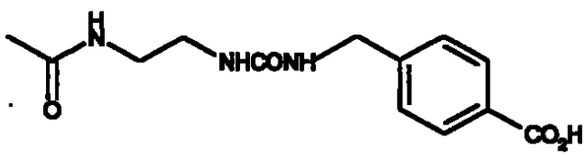


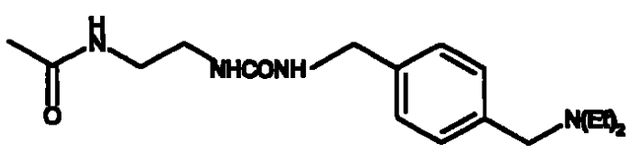


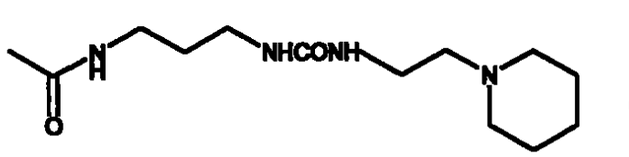


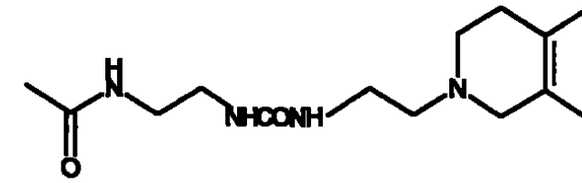


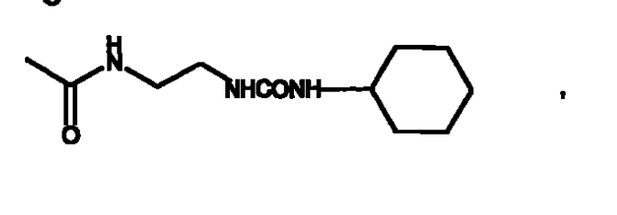




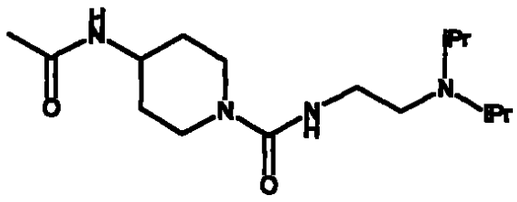






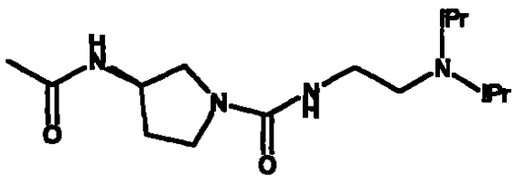




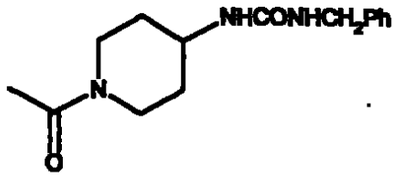


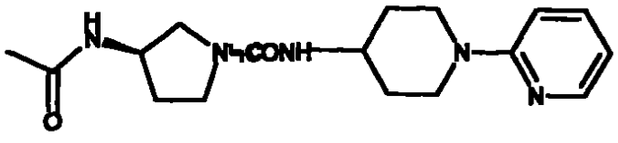


5

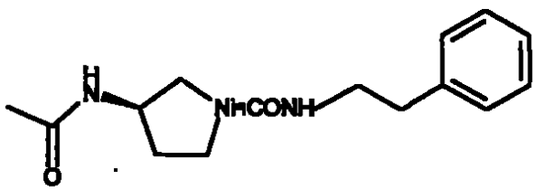


10

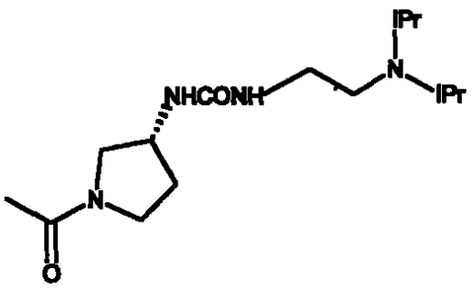


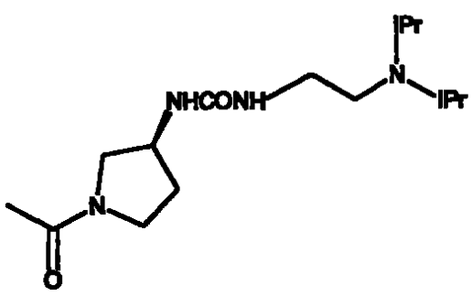






5


, or



10

15

43. A compound as claimed in claim 1 which is 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-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl}-9*H*-purine-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

44. A compound as claimed in claim 1 which is 4-[({[(2-[[(6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(ethylamino)carbonyl]-3,4-dihydroxytetrahydro-2-furanyl}-9*H*-purin-2-yl)carbonyl]amino}ethyl)amino]carbonyl}-amino)methyl]benzoic acid or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

45. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

46. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for use as a medicament.

47. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively,for use as an A2a receptor agonist.

48. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively,for use as an anti-inflammatory agent.

49. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for use in the treatment of a respiratory disease.

50. A compound as claimed in claim 49 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.

51. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for use in the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, male factor infertility, female factor infertility, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Heliobacter pylori* gastritis, non-*Heliobacter pylori* gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing.

52. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for the manufacture of a medicament having A2a receptor agonist activity.

53. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for the manufacture of an anti-inflammatory agent.

54. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disease.

55. Use as claimed in claim 54 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.

56. The use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively, for the manufacture of a medicament for the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, male factor infertility, female factor infertility, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Heliobacter pylori* gastritis, non-*Heliobacter pylori* gastritis, non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastro-intestinal tract or a psychotic disorder, or for wound healing.

57. A method of treatment of a mammal, including a human being, with a A2a receptor agonist 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, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively.

58. 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, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively.

59. 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,

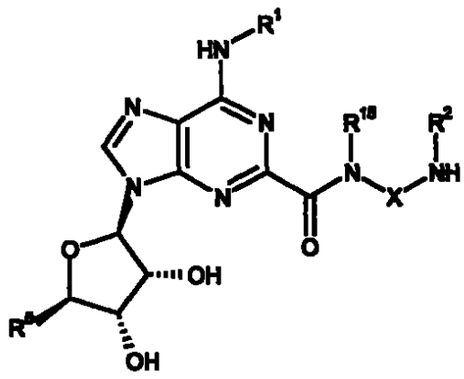
solvate or composition thereof, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively.

60. A method as claimed in claim 59 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.

61. A method of treatment of a mammal, including a human being, to treat septic shock, male erectile dysfunction, male factor infertility, female factor infertility, hypertension, stroke, epilepsy, cerebral ischaemia, peripheral vascular disease, post-ischaemic reperfusion injury, diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, psoriasis, dermatitis, allergic dermatitis, eczema, ulcerative colitis, Crohns disease, inflammatory bowel disease, *Heliobacter pylori* gastritis, non-*Heliobacter 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, as claimed in any one of claims 1 to 44 and 45 respectively.

62. A process for the preparation of a compound of the formula (I) as claimed in claim 1 which includes

(a) for the preparation of a compound of the formula (I) wherein Y is CO and R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1, reaction of a compound of the formula:



(II)

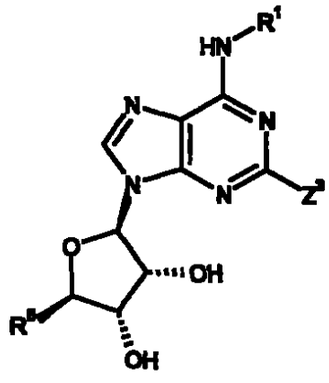
with a compound of the formula:

$R^3R^4NCOZ^1$

(III)

wherein Z^1 is a leaving group; or

(b) aminocarbonylation reaction of a compound of the formula:



(XVII)

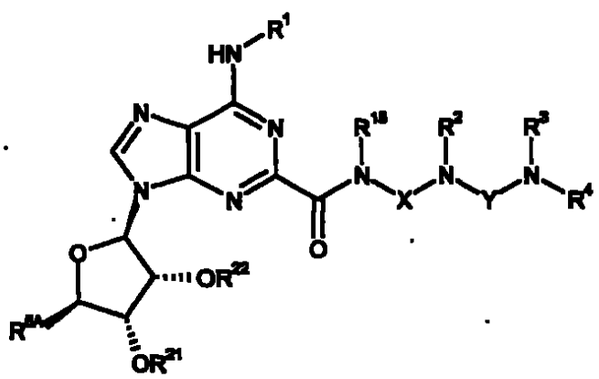
wherein Z^8 is a leaving group, with a compound of the formula:

$$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NR^2\text{-}Y\text{-}NR^3R^4$$

(XVIII)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1, in the presence of carbon monoxide and a coupling catalyst; or

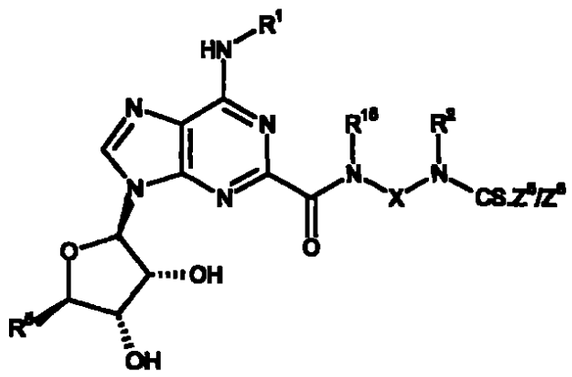
(c) deprotection of a compound of the formula:



(XXI)

wherein R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, R^{5A} is CH_2OH, CH_2OR^{23} or $CONR^{14}R^{14}$, R^{23} is a protecting group and R^1, R^2, R^3, R^4, R^{14}, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1, the protecting group(s) being removed together, separately or in any combination; or

(d) for the preparation of a compound of the formula (I) wherein Y is CS and R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1, reaction of a compound of the formula:



(XXIVA)

wherein Z^5 / Z^6 is a leaving group, with an amine of the formula:

R^3R^4NH

; or

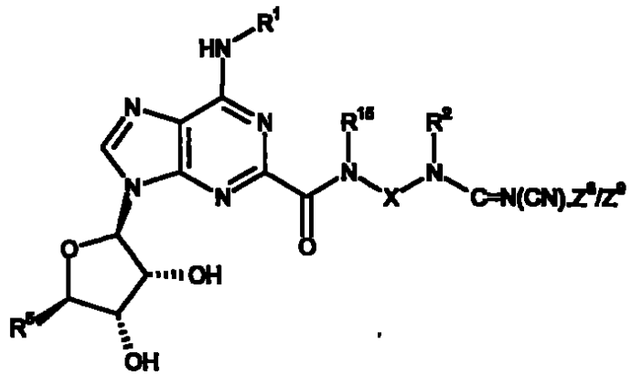
(e) for the preparation of a compound of the formula (I) wherein Y is SO_2 and R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1, reaction of a compound of the formula:

$R^3R^4NSO_2Z^7$

(XXVII)

wherein Z^7 is a leaving group, with compound of the formula (II) as defined in part (a); or

(f) for the preparation of a compound of the formula (I) wherein Y is C=N(CN) and R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1, reaction of a compound of the formula:



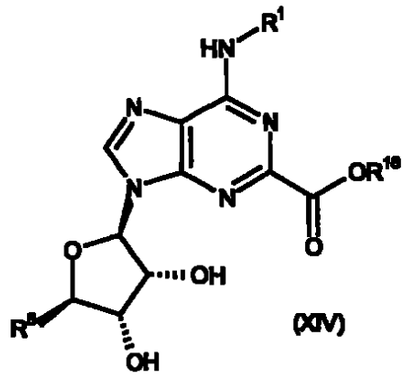
(XXIVB)

wherein Z^8 / Z^9 is a leaving group, with an amine of the formula:

R^3R^4NH

; or

(g) reaction of a compound of the formula:



(XIV)

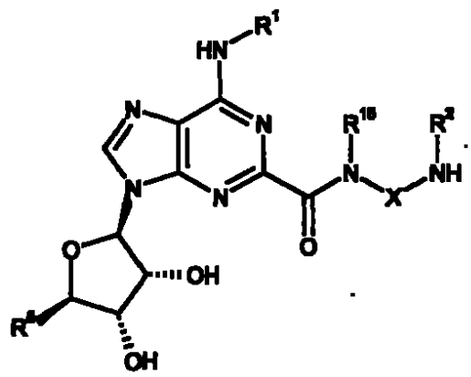
wherein R^{16} is an ester-forming group, with an amine of the formula:

$R^{16}NH\text{-}X\text{-}NR^2\text{-}Y\text{-}NR^3R^4$

(XVIII)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1 : any one of said processes being optionally followed by conversion of a compound of the formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt thereof.

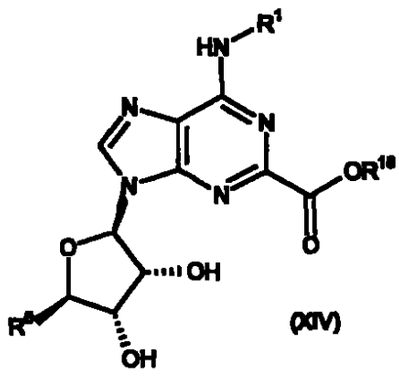
63. A compound of the formula:



(II)

wherein R^1, R^2, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1.

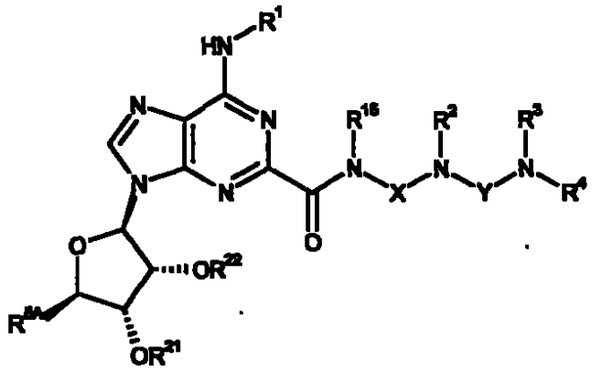
64. A compound of the formula:



(XIV)

wherein R^5 is $CONR^{14}R^{14}$, R^{15} is an ester-forming group and R^1 and R^{14} are as defined in claim 1.

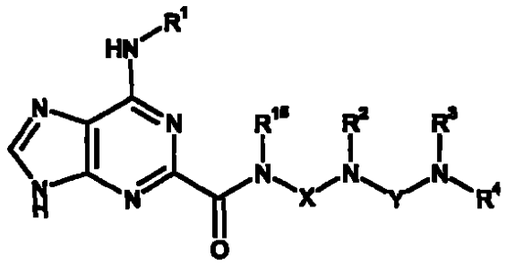
65. A compound of the formula:



(XXI)

wherein R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, R^{5A} is CH_2OH, CH_2OR^{23} or $CONR^{14}R^{14}$, R^{23} is a protecting group and R^1, R^2, R^3, R^4, R^{14}, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1.

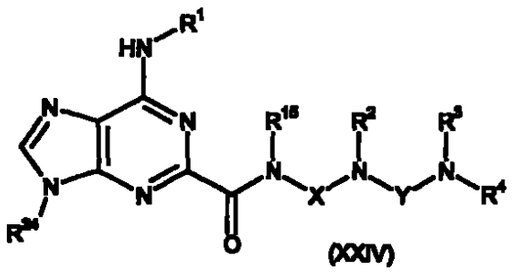
66. A compound of the formula:



(XXII)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1.

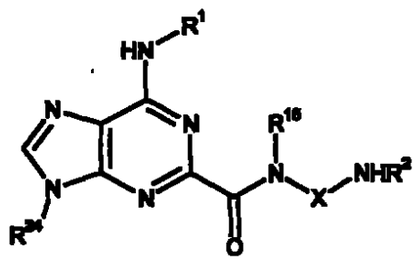
67. A compound of the formula:



(XXIV)

wherein R^{24} is a protecting group and R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1.

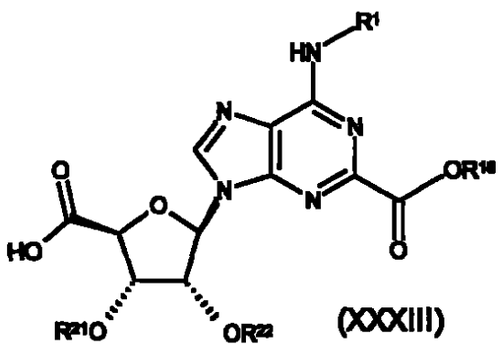
68. A compound of the formula:



(XXV)

wherein R^{24} is a protecting group and R^1, R^2, R^{15} and X are as defined in claim 1.

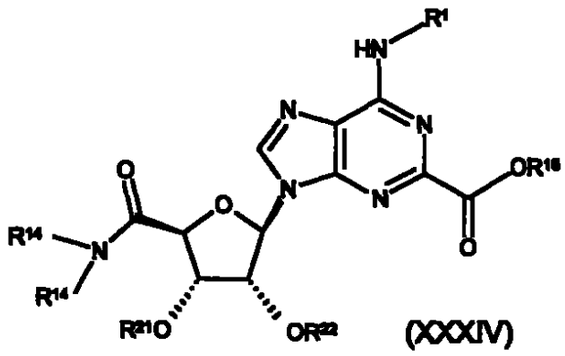
69. A compound of the formula:



(XXXIII)

wherein R^{18} is an ester-forming group, R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, and R^1 is as defined in claim 1.

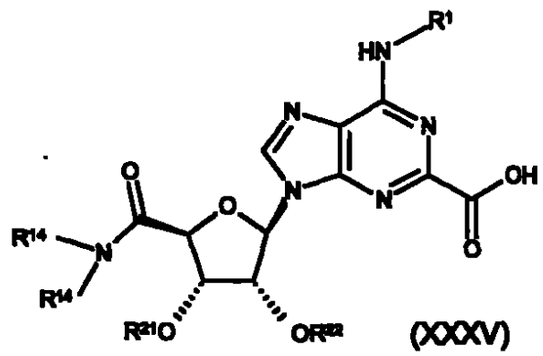
70. A compound of the formula:



(XXXIV)

wherein R^{16} is an ester-forming group, R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, and R^1 and R^{14} are as defined in claim 1.

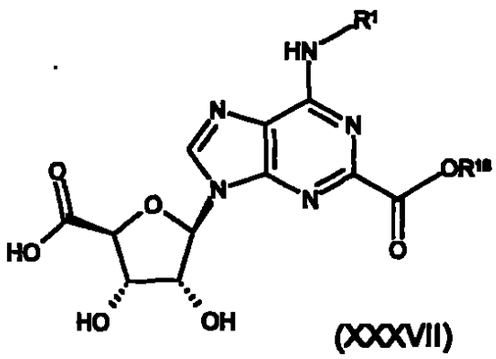
71. A compound of the formula:



(XXXV)

wherein R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, and R^1 and R^{14} are as defined in claim 1.

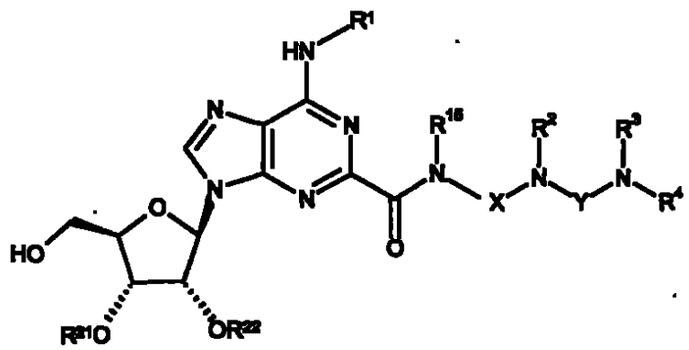
72. A compound of the formula:



(XXXVII)

wherein R^{15} is an ester-forming group and R^1 is as defined in claim 1.

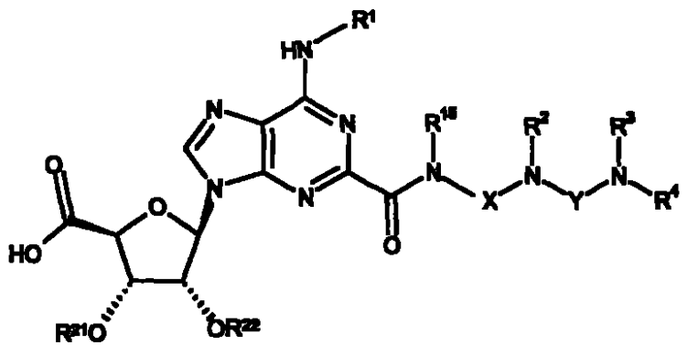
73. A compound of the formula:



(XXXIX)

wherein R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, and R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1.

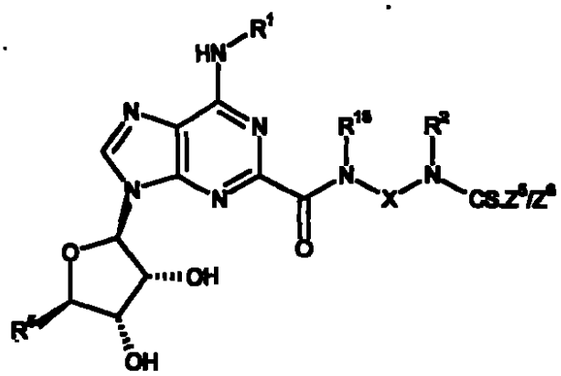
74. A compound of the formula:



(XXXX)

wherein R^{21} and R^{22} are either each a protecting group, or, taken together, are a protecting group, and R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X and Y are as defined in claim 1.

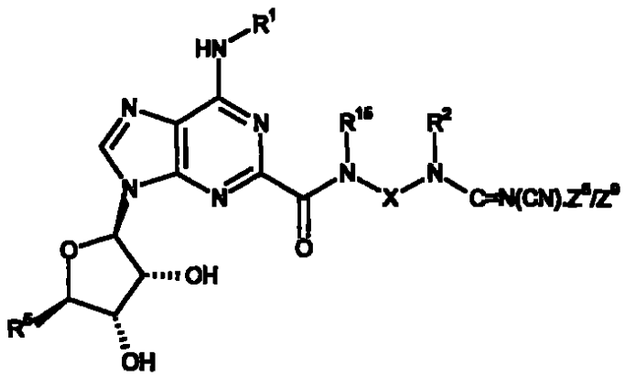
75. A compound of the formula:



(XXIVA)

wherein Z^5/Z^6 is a leaving group and R^1, R^2, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1.

76. A compound of the formula:



(XXIVB)

wherein wherein Z^a/Z^a is a leaving group and R^1, R^2, R^5, R^{15} and X are as defined in claim 1.

77. Ethyl 6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate;
ethyl 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetyloxy)-5-[(acetyloxy)methyl]tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate;
ethyl 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate;
ethyl 9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate;

(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-(ethoxycarbonyl)-9*H*-purin-9-yl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole-4-carboxylic acid;

ethyl 9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylate;

9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-9*H*-purine-2-carboxylic acid;

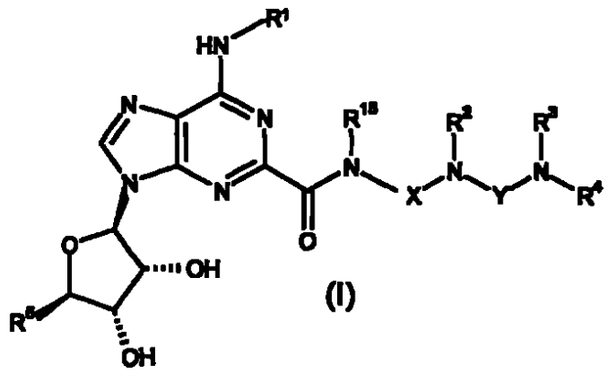
9-[(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(ethylamino)carbonyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-[([1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide;

tert-butyl 2-[([1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]amino}carbonyl)amino]ethylcarbamate;

N-(2-aminoethyl)-*N'*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]urea dihydrochloride; or

N-(2-aminoethyl)-*N'*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]urea.

78. A compound of the formula:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl or fluorenyl, said C_1-C_8 alkyl being 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;

R^2 is H or C_1-C_6 alkyl;

either, R^3 and R^4, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, homopiperidinyl or homopiperazinyl, each being optionally substituted on a ring nitrogen or carbon atom by C_1-C_6 alkyl or C_3-C_6 cycloalkyl and optionally substituted on a ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by -NR^6R^7,

or, R^3 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl and R^4 is
(a) azetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, homopiperidin-3-yl or homopiperidin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl or het, or
(b) -(C_2-C_6 alkylene)-R^6, or
(c) -(C_1-C_6 alkylene)-R^{13};

R^5 is CH_2OH or $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 and R^7 are either each independently H or C_1-C_6 alkyl or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, represent azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl, said azetidinyl, pyrrolidinyl and piperidinyl being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl;

R^8 is (i) azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl or tetrahydroisoquinolin-1-yl, each being optionally substituted on a ring carbon atom by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_1-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_1-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, -$CONR^9R^9$, -$COOR^9$ or C_2-C_6 alkanoyl, and optionally substituted on a

ring carbon atom not adjacent to a ring nitrogen atom by fluoro-(C_1-C_6)-alkoxy, halo, -OR^9, cyano, -$S(O)_mR^{10}$, -NR^9R^9, -$SO_2NR^9R^9$, -NR^9COR^{10} or -$NR^9SO_2R^{10}$, and said piperazin-1-yl and homopiperazin-1-yl being optionally substituted on the ring nitrogen atom not attached to the C_2-C_6 alkylene group by C_1-C_6 alkyl, phenyl, C_1-C_6 alkoxy-(C_2-C_6)-alkyl, R^9R^9N-(C_2-C_6)-alkyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, -$COOR^{10}$, C_3-C_6 cycloalkyl, -SO_2R^{10}, -$SO_2NR^9R^9$ or -$CONR^9R^9$, or

(ii) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or phenyl;

R^{10} is C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or phenyl;

R^{11} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl or benzyl;

R^{12} is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, benzyl, fluoro-(C_1-C_6)-alkyl, -$CONR^9R^9$, -$COOR^{10}$, C_2-C_6 alkanoyl or -$SO_2NR^9R^9$;

R^{13} is phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, each being optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo or cyano;

R^{14} is H or C_1-C_6 alkyl optionally substituted by cyclopropyl;

R^{15} is H or C_1-C_6 alkyl;

m is 0, 1 or 2;

X is unbranched C_2-C_3 alkylene optionally substituted by C_1-C_6 alkyl or C_3-C_6 cycloalkyl;

Y is CO, CS, SO_2 or C=N(CN); and

"het", used in the definition of R^4, is a C-linked, 4- to 6-membered ring, heterocycle having either from 1 to 4 ring nitrogen heteroatoms or 1 or 2 nitrogen ring heteroatoms and 1 oxygen or 1 sulphur ring heteroatom, optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, hydroxy, oxo or halo.

DERIVADOS DE 2-AMINOCARBONIL-9H-PURINA

Esta invención se refiere a derivados de purina. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de 2-aminocarbonil-9H-purina y a procesos para la preparación de, compuestos intermedios utilizados en la preparación de, y composiciones que contienen dichos derivados, y sus usos.

Estos derivados son agonistas funcionales selectivos del receptor humano A2a de adenosina, y pueden utilizarse como agentes anti-inflamatorios en el tratamiento de, *inter alia*, enfermedades del tracto respiratorio.

La adenosina es una molécula ubicua que tiene un papel fundamental en el metabolismo intermedio de los mamiferos. Independientemente, la adenosina actúa sobre receptores superficiales múltiples para producir una diversidad de respuestas. La clasificación de los receptores de adenosina ha revelado la presencia de al menos cuatro subtipos: A1, A2a, A2b y A3. Se ha comunicado que la estimulación de los receptores A2 de adenosina en la superficie de los neutrófilos humanos inhibe poderosamente una gama de funciones de los neutrófilos. Los neutrófilos activados pueden deteriorar el tejido pulmonar por liberación de especies de oxígeno reactivas, por ejemplo, radicales del anión superóxido ($O_2^{-\cdot}$), y productos granulares, por ejemplo, la elastasa de los neutrófilos humanos (HNE), entre otros mediadores de inflamación. Adicionalmente, los neutrófilos activados realizan tanto la síntesis *de novo* como la liberación de productos de araquidonato tales como el leucotrieno B_4 (LTB_4). LTB_4 es un poderoso agente quimioatrayente que suministra neutrófilos adicionales al foco de inflamación, mientras que el O_2^- y la HNE liberados afectan desfavorablemente a la matriz extracelular pulmonar. El subtipo de receptor A2 que media muchas de estas respuestas (liberación de $O_2^{-\cdot}$ y LTB_4/HNE y adhesión celular) está establecido como A2a. El

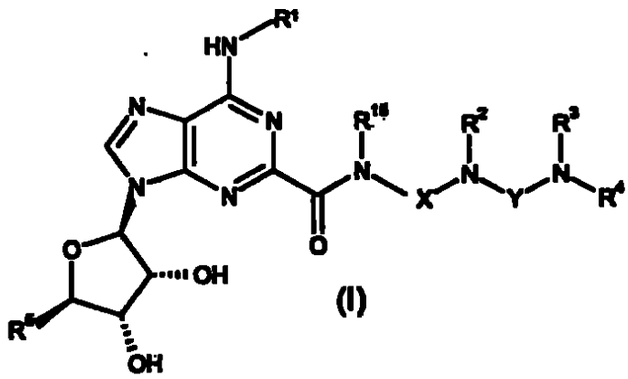
subtipo de A2 (A2a o A2b) que media los otros efectos queda por establecerse.

Se considera que la actividad agonista selectiva en el receptor A2a ofrece mayor ventaja terapéutica que el uso de agonistas no selectivos de los receptores de adenosina debido a que la interacción con otros subtipos está asociada con efectos perjudiciales en el pulmón en modelos animales y estudios en tejidos humanos. Por ejemplo, los asmáticos, pero no los no asmáticos, sufren broncoconstricción cuando se exponen a adenosina inhalada. Esta respuesta es debida al menos en parte a la activación del subtipo de receptor A1. La activación de los receptores A1 promueve también la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia a las células endoteliales, promoviendo así lesiones en el pulmón. Adicionalmente, a muchos pacientes con enfermedad respiratoria se les co-prescribirán agonistas β_2, y se ha demostrado interacción negativa en estudios con animales entre los receptores de isoprenalina y adenosina acoplados negativamente a adenilato-ciclasa. La desgranulación de los mastocitos humanos es promovida por la activación de los receptores A2b de adenosina, por lo que la selectividad sobre el receptor A2b es también ventajosa.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los presentes derivados de purina inhiben la función de los neutrófilos y son agonistas selectivos del receptor A2a de adenosina. Dichos derivados pueden tener también actividad antagonista en el receptor A3 de adenosina. Los presentes compuestos pueden ser utilizados para tratar cualquier enfermedad para la cual esté indicado un agonista del receptor A2a de adenosina. Aquéllos pueden utilizarse para tratar una enfermedad en la que esté implicado daño a los tejidos inducido por leucocitos (v.g. neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos). Aquéllos son útiles como agentes anti-inflamatorios en el tratamiento de

enfermedades del tracto respiratorio tales como síndrome de dificultad respiratoria de los adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis. Los presentes compuestos pueden ser utilizados también en el tratamiento del choque séptico, la disfunción de la erección viril, hipertensión, ataque fulminante, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, y lesión por reperfusión post-isquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no causada por *Helicobacter pylori*, daño inducido por fármacos anti-inflamatorios no esteroidales en el tracto gastro-intestinal o un trastorno psicótico, o para curación de heridas.

De acuerdo con ello, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



(I)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 o fluorenilo, estando dicho alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, se-

leccionados cada uno independientemente de fenilo y naftilo, estando dichos fenilo y naftilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo o ciano;

(A) R^2 es H o alquilo C_1-C_6, R^{15} es H o alquilo C_1-C_6, y X es o bien (i) alquileno C_2-C_3 no ramificado sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, o bien (ii) un grupo de la fórmula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

donde W es cicloalquileno C_5-C_7 sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, n es 0 ó 1 y p es 0 ó 1, o

(B) R^{15} es H o alquilo C_1-C_6, y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, o

(C) R^2 es H o alquilo C_1-C_6, y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6;

o bien, R^3 y R^4, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno o carbono del anillo con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con $-NR^6R^7$,

o bien, R^3 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo y R^4 es

(a) azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo,

cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, o het, o

(b) -(alquileno C_2-C_6)-R^8, o

(c) -(alquileno C_1-C_6)-R^{13}, o

(d) alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8;

R^5 es CH_2OH o $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 y R^7 son, o bien cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 o, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, estando dichos azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6;

R^8 es (i) azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, R^9R^9N-alquilo C_1-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^9$ o alcanoílo C_2-C_5, y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con fluoro-alcoxi C_1-C_6, halo, $-OR^9$, ciano, $-S(O)_mR^{10}$, $-NR^9R^9$, $-SO_2R^9R^9$, $-NR^9COR^{10}$ o $-NR^9SO_2R^{10}$, y estando dichos piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo sustituidos opcionalmente en el átomo de nitrógeno del anillo no unido al grupo alquileno C_2-C_6 con alquilo C_1-C_6, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_2-C_6, R^9R^9N-alquilo C_2-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, alcanoílo C_2-C_5, $-COOR^{10}$, cicloalquilo C_3-C_8, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^9$ o $-CONR^9R^9$, o

(ii) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{10} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo;

R^{12} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^{10}$, alcanoílo C_2-C_5 o $-SO_2NR^9R^9$;

R^{13} es (a) fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -(alquileno C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_6), halo, ciano, -(alquileno C_1-C_3)-CN, $-CO_2H$, -(alquileno C_1-C_3)-CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_3)-CO_2(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_3)-$NR^{14}R^{14}$, $-CONR^{14}R^{14}$ o -(alquileno C_1-C_3)-$CONR^{14}R^{14}$, o (b) azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo o het;

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con ciclopropilo;

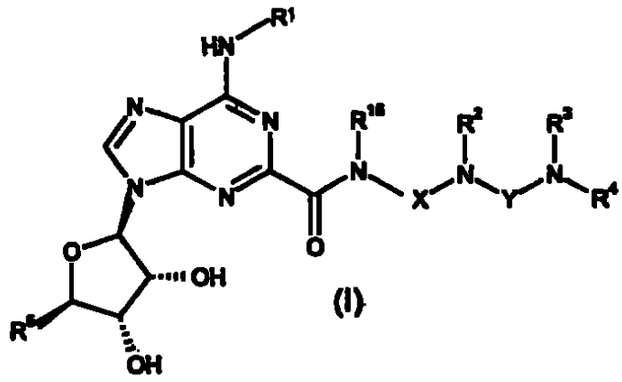
m es 0, 1 ó 2;

Y es CO, CS, SO_2 o C=N(CN); y

"het" utilizando en la definición de R^4, es un heterociclo unido a C, con anillo de 4 a 6 miembros, que tiene o bien de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno en el anillo y un heteroátomo de oxígeno o de azufre en el anillo, sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, cicloalcoxi C_3-C_8, hidroxi, oxo o halo.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:

125
122



(I)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 o fluorenilo, estando dicho alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de fenilo y naftilo, estando dichos fenilo y naftilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo o ciano;

R^2 es H o alquilo C_1-C_6;

o bien, R^3 y R^4, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno o carbono del anillo con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con $-NR^6R^7$,

o bien, R^3 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo y R^4 es

(a) azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, o het, o

(b) -(alquileno C_2-C_6)-R^8, o

(c) -(alquileno C_1-C_6)-R^{13};

R^5 es CH_2OH o $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 y R^7 son, o bien cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 o, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, estando dichos azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6;

R^8 es (i) azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, R^9R^9N-alquilo C_1-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^9$ o alcanoílo C_2-C_5, y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con fluoro-alcoxi C_1-C_6, halo, $-OR^9$, ciano, $-S(O)_mR^{10}$, $-NR^9R^9$, $-SO_2R^9R^9$, $-NR^9COR^{10}$ o $-NR^9SO_2R^{10}$, y estando dichos piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo sustituidos opcionalmente en el átomo de nitrógeno del anillo no unido al grupo alquileno C_2-C_6 con alquilo C_1-C_6, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_2-C_6, R^9R^9N-alquilo C_2-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, alcanoílo C_2-C_5, $-COOR^{10}$, cicloalquilo C_3-C_8, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^9$ o $-CONR^9R^9$, o

(ii) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{10} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo;

R^{12} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^{10}$, alcanoílo C_2-C_5 o $-SO_2NR^9R^9$;

R^{13} es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo o ciano;

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con ciclopropilo;

R^{15} es H o alquilo C_1-C_6;

123
124

m es 0, 1 ó 2;

X es alquileno C_2-C_3 no ramificado sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8;

Y es CO, CS, SO_2 o C=N(CN); y

"het" utilizando en la definición de R^4, es un heterociclo unido a C, con anillo de 4 a 6 miembros, que tiene o bien de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno en el anillo y un heteroátomo de oxígeno o de azufre en el anillo, sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, cicloalcoxi C_3-C_8, hidroxi, oxo o halo.

En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo y los grupos alquilo, alquileno, alcanoílo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono, excepto en los casos en que se indica, pueden ser de cadena no ramificada o ramificada. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alcanoílo incluyen acetilo y propanoílo. 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 (se aplican también los ejemplos correspondientes para cicloalcoxi). Ejemplos de cicloalquileno incluyen ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno. "Het" puede ser aromático o parcial o totalmente saturado, y "unido a C" significa que está unido al grupo vecino por un átomo de carbono del anillo. Ejemplos de "het" incluyen pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos.

Sales adecuadas de adición de ácido se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, siendo ejemplos de aquéllas las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato, adipato y xinafoato (1-hidroxi-2-naftoato).

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

Para una revisión acerca de sales adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

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

Dentro del presente alcance de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se incluyen también polimorfos y derivados radiomarcados de los mismos.

Un compuesto de la fórmula (I) puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales, y existir por esta razón en dos o más formas estereoisómeras. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de la fórmula (I) y, en caso apropiado, sus formas tautómeras individuales, junto con sus mezclas.

La separación de los diastereoisómeros puede realizarse por técnicas convencionales, v.g. por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o derivado adecuado(a) del mismo. Un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I) puede prepararse también

a partir de un compuesto intermedio correspondiente ópticamente puro o por resolución, por ejemplo por H.P.L.C., del racemato correspondiente utilizando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas por reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o halo.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con metilo o cloro.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes fenilo.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con metilo o cloro.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 ó 2 sustituyentes fenilo.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 2 sustituyentes fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con metilo o cloro.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 2 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de fenilo, 3-metilfenilo y 3-clorofenilo.

Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con 2 sustituyentes fenilo.

Preferiblemente, R^1 es difeniletilo, bis(3-metilfenil)etilo o bis(3-clorofenil)etilo.

Preferiblemente, R^1 es difeniletilo.

Preferiblemente, R^1 es 2,2-difeniletilo, 2,2-bis(3-metilfenil)etilo o 2,2-bis(3-clorofenil)etilo.

Preferiblemente, R^1 es 2,2-difeniletilo.

Preferiblemente, R^2 es H.

Preferiblemente, R^{15} es H.

Preferiblemente, X es 1,2-etileno o 1,3-propileno.

Preferiblemente, X es 1,2-etileno.

Preferiblemente, R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o un grupo de la fórmula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

donde W es cicloalquileno C_5-C_7, n es 0 ó 1 y p es 0 ó 1.

Preferiblemente, R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o un grupo de la fórmula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

donde W es cicloalquileno C_5-C_7, n es 0 y p es 0.

Preferiblemente, R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o ciclohexileno.

Preferiblemente, R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o 1,4-ciclohexileno.

Preferiblemente, R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o trans-1,4-ciclohexileno.

Preferiblemente, R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno.

Preferiblemente, R^{15} es H y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 3- o 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^{15} es H y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^{15} es H y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 3- o 4-piperidinilo.

Preferiblemente, R^{15} es H y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 4-piperidinilo.

Preferiblemente, R^{15} es H y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan (3R)-pirrolidinilo o 4-piperidinilo.

Preferiblemente, R^2 es H y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 3- o 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^2 es H y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^2 es H y R^{15} y X, considerados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 3- o 4-piperidinilo.

Preferiblemente, R^2 es H y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 4-piperidinilo.

Preferiblemente, R^2 es H y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan (3R)-pirrolidinilo, (3S)-pirrolidinilo o 4-piperidinilo.

Preferiblemente, R^3 es H.

Preferiblemente, R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con bencilo o het como se ha definido previamente.

Preferiblemente, R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con bencilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, estando cada uno de dichos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-G_6, cicloalcoxi C_3-C_8, hidroxi, oxo o halo.

Preferiblemente, R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con bencilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

Preferiblemente, R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con bencilo.

Preferiblemente, R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con piridin-2-ilo.

Preferiblemente, R^4 es piperidin-4-ilo sustituido con piridin-2-ilo.

Preferiblemente, R^4 es 1-bencilpiperidin-4-ilo.

Preferiblemente, R^4 es 1-(piridin-2-il)piperidin-4-ilo.

Preferiblemente, R^4 es -(alquileno C_2-C_6)-R^8.

Preferiblemente, R^4 es $-CH_2CH_2R^8$.

Preferiblemente, R^4 es -(alquileno C_1-C_6)-R^{13}.

Preferiblemente, R^4 es $-CH_2R^{13}$ o $-CH_2CH_2R^{13}$.

Preferiblemente, R^4 es cicloalquilo C_3-C_8.

Preferiblemente, R^4 es ciclohexilo.

Preferiblemente, R^5 es $-CH_2OH$ o -CONH(alquilo C_1-C_6).

Preferiblemente, R^5 es $-CH_2OH$ o $-CONHCH_2CH_3$.

Preferiblemente, R^5 es $-CONHCH_2CH_3$.

Preferiblemente, R^8 es (i) azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6, y estando dichos piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo sustituidos opcionalmente en el átomo de nitrógeno del anillo no unido al grupo alquileno C_2-C_6 con alquilo C_1-C_6, o (ii) es $NR^{11}R^{12}$.

Preferiblemente, R^8 es piperidin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^8 es piperidin-1-ilo sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con isopropilo.

Preferiblemente, R^8 es piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperidin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo.

Preferiblemente, R^8 es $NR^{11}R^{12}$, donde $NR^{11}R^{12}$ es N(alquilo C_1-C_6)$_2$, N(alquil C_1-C_6)(cicloalquilo C_3-C_8) o N(alquil C_1-C_6)(bencilo).

Preferiblemente, R^8 es $NR^{11}R^{12}$, donde $NR^{11}R^{12}$ es N,N-diisopropilamino, N,N-di-n-butilamino, N-ciclopentil-N-isopropilamino, N-ciclohexil-N-isopropilamino o N-bencil-N-isopropilamino.

Preferiblemente, R^{11} es H o alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^{11} es alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^{11} es isopropilo o n-butilo.

Preferiblemente, R^{12} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo.

Preferiblemente, R^{12} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo.

Preferiblemente, R^{12} es isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo.

Preferiblemente, R^{13} es fenilo sustituido opcionalmente con -(alquileno C_1-C_3)-$NR^{14}R^{14}$ o $-CO_2H$, o piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con bencilo.

Preferiblemente, R^{13} es fenilo sustituido opcionalmente con $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ o $-CO_2H$, o piperidin-4-ilo sustituido con bencilo.

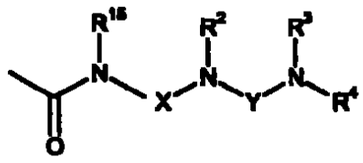
Preferiblemente, R^{13} es fenilo, 4-(N,N-dietilamino)-metilfenilo, 4-carboxifenilo o 1-bencilpiperdin-4-ilo.

Preferiblemente, R^{14} es H o alquilo C_1-C_6.

Preferiblemente, R^{14} es H o etilo.

Preferiblemente, Y es CO.

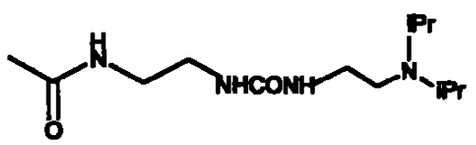
Preferiblemente,

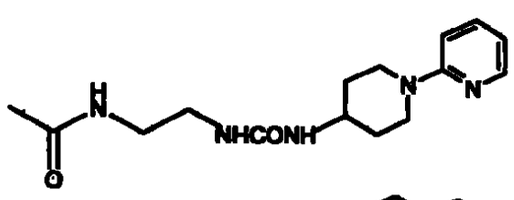


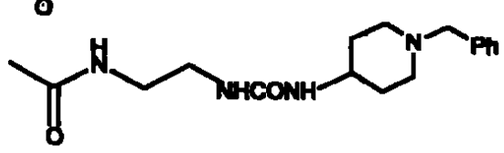
es

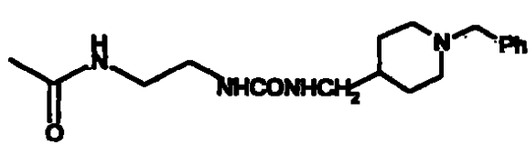


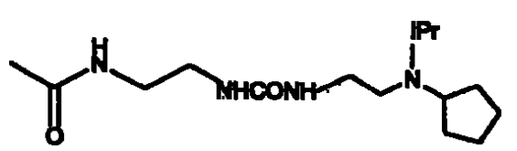


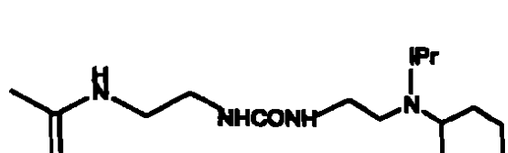




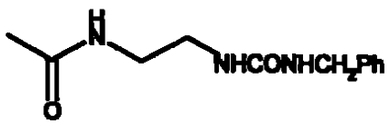




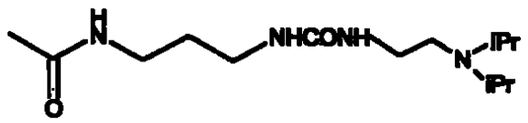


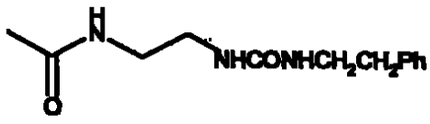


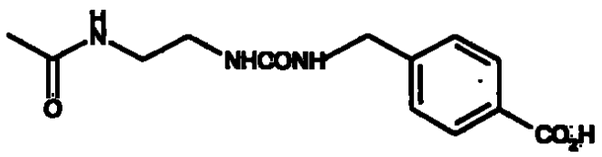


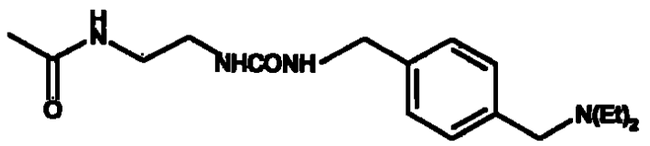


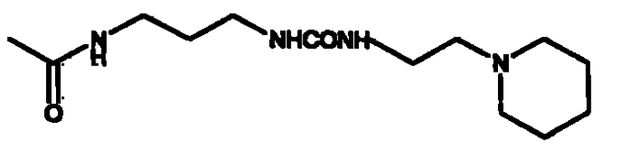


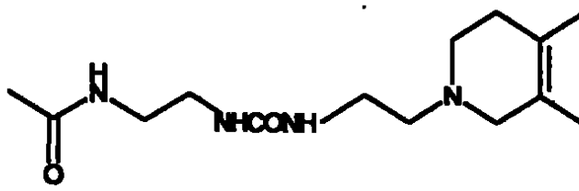


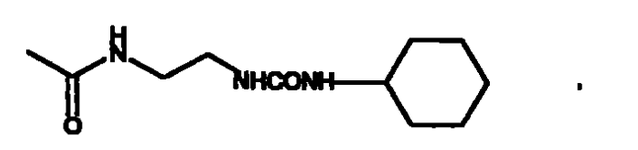




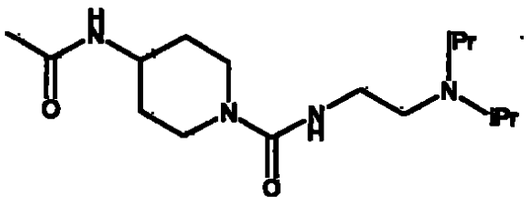


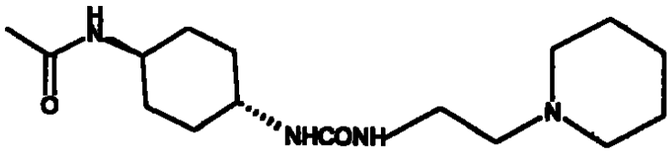


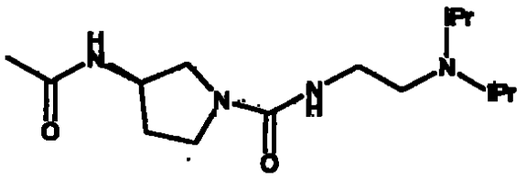


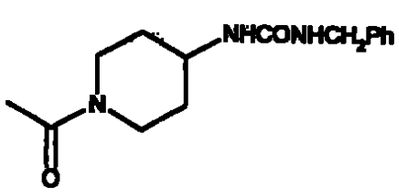


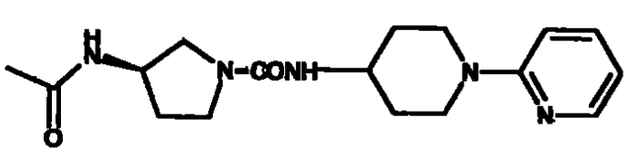




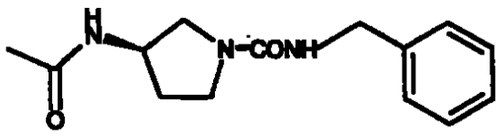


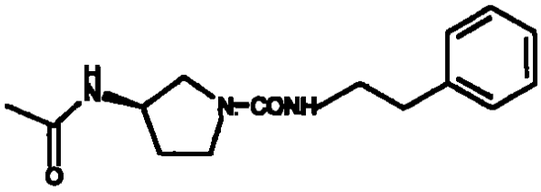


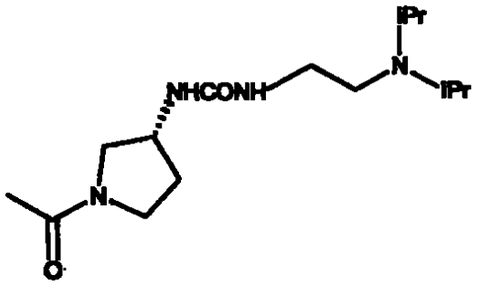


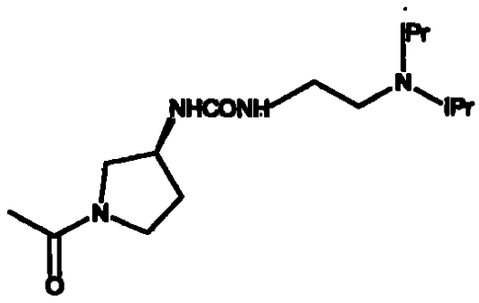


~~132~~
134







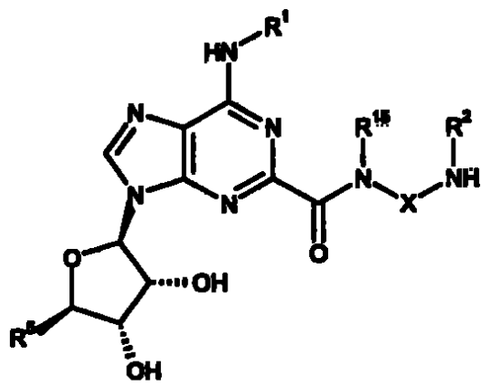


En los grupos preferidos anteriores, "Et" significa etilo, "iPr" significa isopropilo, "nBu" significa n-butilo y "Ph" significa fenilo.

Realizaciones particularmente preferidas de un compuesto de la fórmula (I) son las de la sección de Ejemplos más adelante, particularmente las de los Ejemplos 8 y 34, junto con sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar utilizando procedimientos convencionales, por ejemplo por los métodos ilustrativos siguientes en los cuales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15}, X e Y son como se define anteriormente para un compuesto de la fórmula (I) a no ser que se indique otra cosa.

1. Un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es CO se puede preparar por reacción de un compuesto de la fórmula:



(II)

con un compuesto de la fórmula:

$$R^3R^4NCOZ^1$$

(III)

en la cual Z^1 es un grupo lábil adecuado tal como cloro o 1H-imidazol-1-ilo.

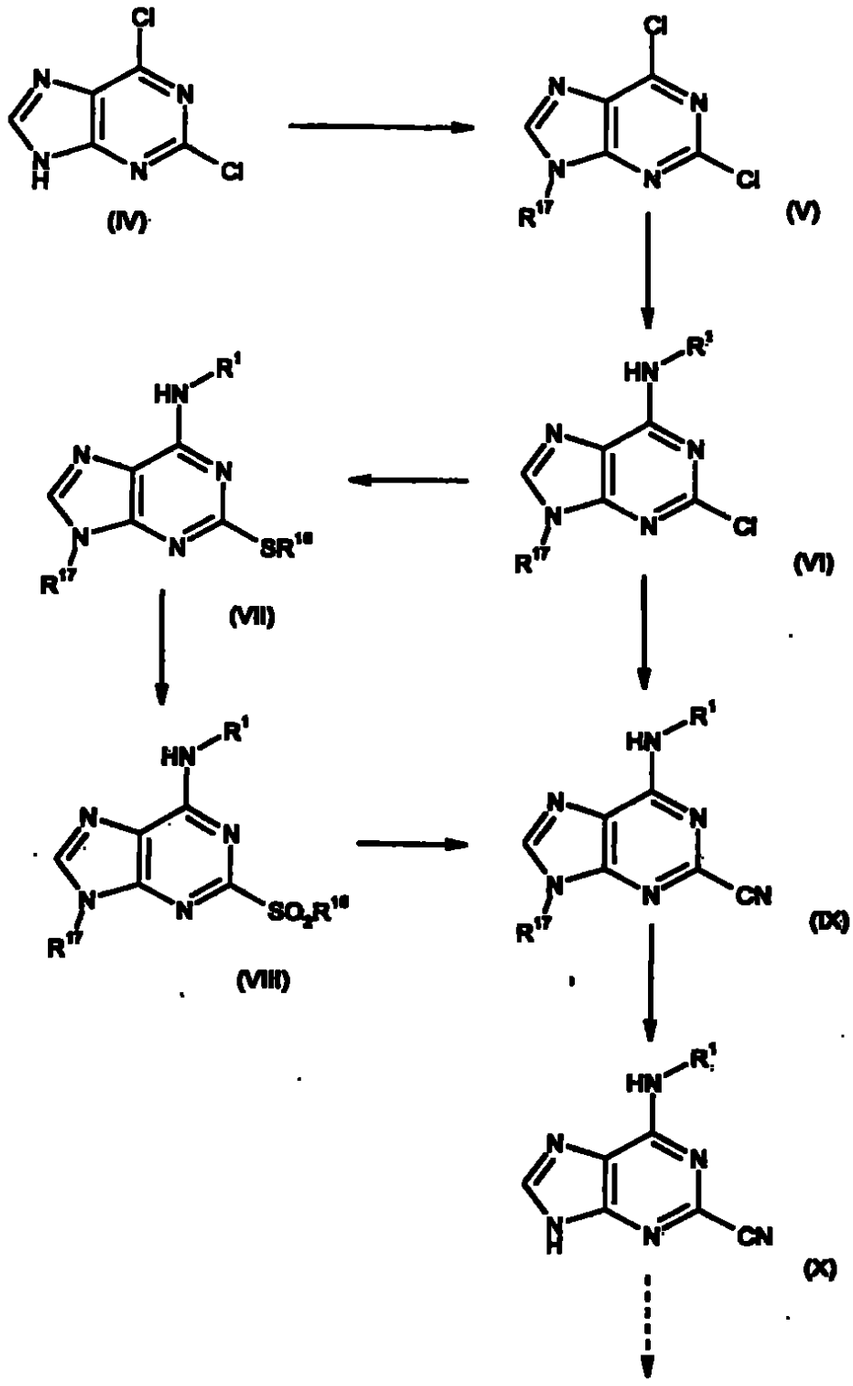
En un procedimiento típico, los compuestos se hacen reaccionar juntos en un disolvente adecuado tal como tolueno, isopropanol o diclorometano, o cualquiera de sus combi-

naciones, opcionalmente con calentamiento, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente.

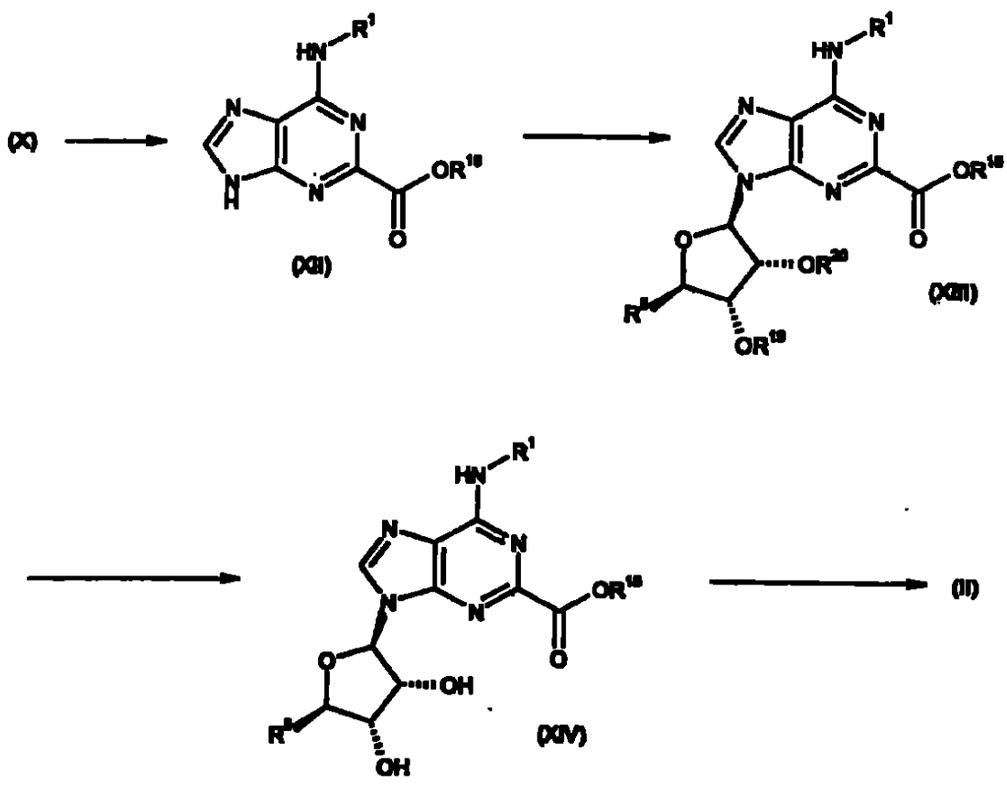
Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar por procedimientos convencionales.

Un compuesto de la fórmula (II) se puede preparar como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Esquema 1 (continuación)



en el cual R^{16} es alquilo C_1-C_4, R^{17} es un grupo protector adecuado tal como tetrahidro-2H-piran-2-ilo, R^{18} es un grupo adecuado formador de éster tal como alquilo C_1-C_6 o bencilo, preferiblemente alquilo C_1-C_4, y R^{19} y R^{20} son o bien cada uno de ellos un grupo protector adecuado tal como acetilo o benzoílo o, considerados juntos, son un grupo protector adecuado tal como alquileno C_1-C_6 sustituido opcionalmente con fenilo, v.g. 1,1-dimetilmetileno o fenilmetileno.

En un procedimiento típico, en el caso en que R^{17} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo, una cloropurina de la fórmula (IV) se protege en N por reacción con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un catalizador ácido adecuado tal como áci-

do p-toluenosulfónico (PTSA), ácido bencenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio, y en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dimetilformamida (DMF), terc-butil-metil-éter, diisopropil-éter, tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en acetato de etilo en presencia de PTSA con calentamiento. Otros grupos protectores adecuados R^{17} se mencionan en la referencia de Greene *et al.*, citada en esta memoria.

Un compuesto de la fórmula (V) preparado se puede convertir en una amina de la fórmula (VI) por reacción con un compuesto de la fórmula:

$$R^1NH_2$$

(XVI).

Los compuestos se hacen reaccionar en presencia de un aceptor de ácido adecuado, v.g. trietilamina, 4-metilmorfolina o N—etildiisopropilamina, y en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol o isopropanol a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, se utilizan N—etildiisopropilamina e isopropanol en condiciones de reflujo. Una amina de la fórmula (VI) se hace reaccionar luego con un tioalcóxido de sodio o potasio en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido (DMSO), DMF o 1-metil-2-pirrolidinona, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, se utilizan tiometóxido de sodio o potasio en DMF a 100°C como condiciones de reacción.

Un tioéter de la fórmula (VII) preparado se oxida luego a una sulfona de la fórmula (VIII) utilizando un oxidante adecuado tal como Oxona (marca comercial)

(peroximonosulfato de potasio), dimetil-dioxirano, ácido m-cloroperbenzoico o ácido peracético, opcionalmente en presencia de una base adecuada, v.g. bicarbonato de sodio, y en un disolvente adecuado tal como acetona acuosa o diclorometano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 50°C. Preferiblemente, se utilizan Oxona (marca comercial) y bicarbonato de sodio en acetona acuosa a la temperatura ambiente.

Una sulfona de la fórmula (VIII) se puede convertir en un nitrilo de la fórmula (IX) por reacción con una fuente adecuada de cianuro tal como cianuro de potasio, cianuro de cinc, cianuro de sodio o cianuro de cobre, y en un disolvente adecuado tal como DMSO, DMF, 1-metil-2-pirrolidinona, THF o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Condiciones preferidas son cianuro de potasio en DMF a 120°C.

Alternativamente, una cloropurina de la fórmula (VI) se puede convertir en un nitrilo de la fórmula (IX) utilizando una fuente adecuada de cianuro, v.g. cianuro de potasio, cianuro de cinc, cianuro de sodio o cianuro de cobre, y en un disolvente adecuado, v.g. DMF, DMSO, 1-metil-2-pirrolidinona, THF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio adecuado, v.g. tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o acetato de paladio(II) en combinación con trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo *(R)* o *(S)* o racémico o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, v.g. trietilamina, 4-metilmorfolina o N-etildiisopropilamina, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente (opcionalmente a presión). Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar una cloropurina de la fórmula (VI) con cianuro

de sodio o potasio en un disolvente adecuado tal como DMSO, 1-metil-2-pirrolidinona o DMF, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando cianuro de cinc, trietilamina y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en DMF a 80-85°C bajo una presión elevada de argón.

Un nitrilo de la fórmula (IX) se puede desproteger para proporcionar un nitrilo de la fórmula (X) en condiciones convencionales. Por ejemplo, en el caso en que R^{17} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo, la desprotección puede llevarse a cabo en presencia de un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido tricloroacético, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canfosulfónico, y en un disolvente adecuado tal como un alcanol C_1-C_4 que puede contener opcionalmente agua, preferiblemente a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del disolvente. El pH se puede ajustar a un valor comprendido entre pH8 y pH11 en el procedimiento de elaboración con una base acuosa tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio para generar la base libre del compuesto de la fórmula (X). Condiciones preferidas son la utilización de ácido clorhídrico acuoso 2M en etanol a la temperatura ambiente o utilización de ácido trifluoroacético en isopropanol acuoso en condiciones de reflujo, seguido por ajuste del pH en la elaboración a un valor comprendido entre pH9 y 10,5 con solución acuosa de hidróxido de sodio.

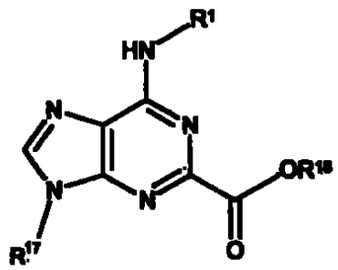
Un nitrilo de la fórmula (X) se puede convertir en un éster de la fórmula (XII) por reacción con un alcóxido C_1-C_4 de sodio o potasio en un disolvente correspondiente de alcanol C_1-C_4, opcionalmente a una temperatura elevada, e incluyendo un tratamiento ácido durante la elaboración.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando metóxido de sodio en metanol a la temperatura de reflujo, con tratamiento mediante ácido clorhídrico acuoso durante la elaboración.

Alternativamente, un éster de la fórmula (XII) se puede preparar por carbonilación de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula:

$R^{18}OH$

utilizando monóxido de carbono, opcionalmente a presión, junto con un catalizador de paladio adecuado en presencia de una base adecuada, v.g. una base de amina terciaria, y opcionalmente a una temperatura elevada, a fin de proporcionar un compuesto de la fórmula:



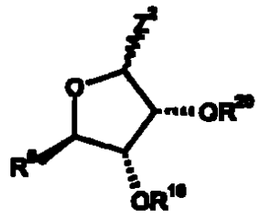
(VIA)

(VIA)

Típicamente, se utiliza una cantidad catalítica de acetato de paladio(II) junto con un ligando adecuado tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri(o-tolil-fosfina o BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*R*) o (*S*) o racémico), un alcohol adecuado de la fórmula $R^{18}OH$, v.g. metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, o 1-butanol (empleado también como el disolvente) y una base tal como trietilamina, base de Hunig (etildiisopropilamina), 4-metilmorfolina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, bajo monóxido de carbono, opcionalmente a una presión de 1-3000 kPa en un recipiente herméticamente cerrado a 20 hasta

200°C. Un compuesto de la fórmula (VIA) puede desprotegerse para proporcionar un compuesto de la fórmula (XII) utilizando condiciones de desprotección adecuadas tal como las descritas para la conversión de un compuesto de la fórmula (IX) en un compuesto de la fórmula (X).

El éster de la fórmula (XII) puede acoplarse con un compuesto de la fórmula:



(XI)

en la cual Z^2 es un grupo lábil adecuado tal como acetoxi, benzoiloxi, metoxi o halo, v.g. cloro, y R^{19} y R^{20} son grupos protectores adecuados como se han definido previamente, en presencia de un ácido o ácido de Lewis adecuado, v.g. trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, utilizando preferiblemente un exceso del mismo. La reacción se puede llevar a cabo utilizando un compuesto de la fórmula (XI) en la forma de un diastereoisómero 2R o 2S, o como una mezcla epímera de los mismos. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente adecuado, v.g., 1,2-dimetoxietano, diclorometano, acetonitrilo, 1,1,1-tricloroetano o tolueno, o una de sus mezclas, preferiblemente por pre-tratamiento del compuesto de la fórmula (XII) *in situ* con un agente de sililación adecuado, v.g. trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, N,O-bis(trimetil-silil)acetamida, cloruro de trimetilsililo o hexametildisilazano, antes de añadir un compuesto de la fórmula (XI). Pueden utilizarse en la reacción temperaturas elevadas. Condiciones preferidas implican tratar un compuesto de la fórmula (XII) primeramente con N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida en 1,1,1-tricloroetano y

calentar a reflujo, antes de tratamiento con una solución de un compuesto de la fórmula (XI) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en tolueno y calentar luego por encima de 100°C. Se apreciará que en los casos en que debe utilizarse un compuesto de la fórmula (XI) en la cual R^5 es CH_2OH, el grupo hidroxilo puede protegerse adecuadamente para el propósito de esta reacción (véase más adelante definición de R^{5A}), el cual puede desprotegerse luego en la transformación subsiguiente para proporcionar un compuesto de la fórmula (XIV).

La desprotección de un compuesto de la fórmula (XIII) puede realizarse utilizando condiciones convencionales, v.g., en los casos en que R^{19} y R^{20} son cada uno de ellos acetilo o benzoílo, en condiciones básicas, por ejemplo utilizando hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, 1,2-dimetoxietano, THF, DMF, acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona, opcionalmente también en presencia de agua, a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C. Alternativamente, puede utilizarse o bien una base amínica terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, isopropanol o 1-propanol a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C, o un alcóxido C_1-C_4 de sodio o potasio, v.g. metóxido o etóxido de sodio, en un alcanol C_1-C_4 correspondiente, v.g. metanol o etanol. Adicionalmente, puede utilizarse una amina tal como amoniaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, y un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, THF o diclorometano a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C. Preferiblemente, se utiliza carbonato de sodio en metanol a la temperatura ambiente.

Un éster de la fórmula (XIV) puede convertirse en una amida de la fórmula (II) por reacción con un compuesto de la fórmula:

$$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NHR^{2}$$

(XV),

opcionalmente a una temperatura elevada, opcionalmente en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano o 2-metoxietil-éter y opcionalmente a presión. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente a una temperatura comprendida entre 100 y 120°C. Las personas expertas apreciarán que, para conseguir la regioselectividad deseada, puede utilizarse opcionalmente un grupo protector adecuado (v.g. trifluoroacetilo) para esta reacción, localizado en un átomo N seleccionado de un compuesto de la fórmula (XV), y desproteger subsiguientemente el compuesto intermedio protegido preparado.

Un compuesto de la fórmula (II) puede prepararse también por reacción de aminocarbonilación de un compuesto de la fórmula (XVII) con un compuesto de la fórmula:

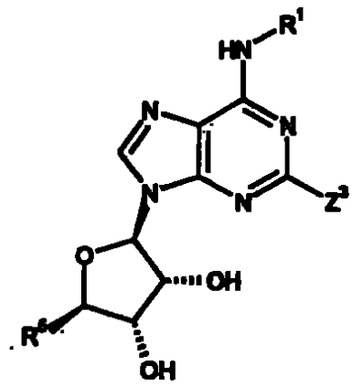
$$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NHR^{2}$$

(XV)

por un procedimiento similar al descrito para la conversión de un compuesto de la fórmula (XVII) en un compuesto de la fórmula (I) más adelante. Las personas expertas apreciarán que, para conseguir la regioselectividad deseada, puede utilizarse opcionalmente un grupo protector adecuado (v.g. trifluoroacetilo) para esta reacción, localizado en un átomo N seleccionado de un compuesto de la fórmula (XV), y desproteger subsiguientemente el compuesto intermedio protegido preparado.

Un compuesto de la fórmula (XI) o (XV) se puede preparar por procedimientos convencionales.

2. Los compuestos de la fórmula (I) en la cual Y es CO se pueden preparar por reacción de aminocarbonilación de un compuesto de la fórmula:



(XVII)

en la cual Z^3 es un grupo lábil adecuado tal como bromo, yodo, $-Sn(alquilo\ C_1-C_{12})_3$ o CF_3SO_2O-, preferiblemente yodo, con un compuesto de la fórmula:

$$R^{15}NH-X-NR^2-Y-NR^3R^4$$

(XVIII)

en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de acoplamiento adecuado (se apreciará que esta ruta puede utilizarse también para compuestos de la fórmaula (I) en la que Y es distinto de CO). Preferiblemente, el catalizador es un catalizador de paladio(II), más preferiblemente 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (opcionalmente como un complejo 1:1 con diclorometano). Alternativamente, puede utilizarse acetato de paladio(II) en presencia de un ligando adecuado tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R), (S) o racémico.

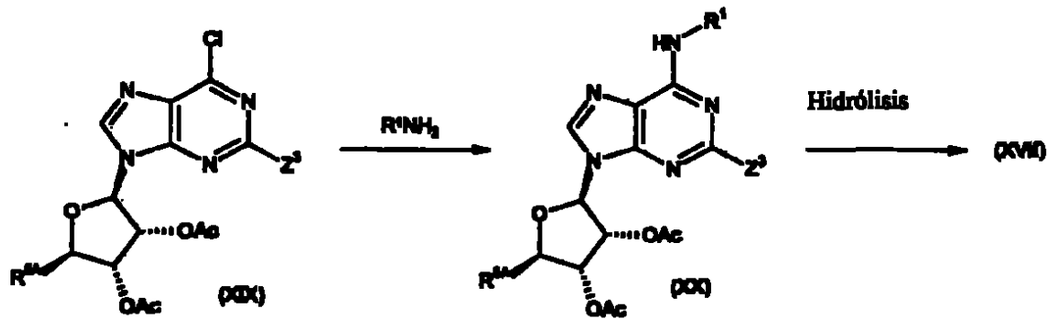
En un procedimiento típico, la reacción se lleva a cabo en un recipiente herméticamente cerrado en presencia de

150
147

monóxido de carbono a una presión elevada, v.g. aproximadamente 345 kPa (50 psi), a una temperatura elevada, v.g. aproximadamente 60°C, y en un disolvente adecuado, v.g. tetrahidrofurano, metanol o etanol. Opcionalmente, puede estar presente una base orgánica adecuada, tal como una amina terciaria, v.g. trietilamina, N-etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina.

Los compuestos intermedios de la fórmula (XVII) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



en el cual, R^{5A} es como se define más adelante en esta memoria, Z^3 es como se define anteriormente para un compuesto de la fórmula (XVII) y "Ac" es acetilo (aunque se apreciará que pueden utilizarse en esta transformación otros grupos protectores adecuados como los ilustrados en esta memoria).

En un procedimiento típico, un compuesto de la fórmula (XIX) se hace reaccionar con una amina de la fórmula:

R^1NH_2

(XVI)

en presencia de un aceptor de ácido adecuado, v.g. trietilamina, y en un disolvente adecuado, v.g. acetonitrilo, a una temperatura elevada, en caso necesario. El producto de la fórmula (XX) obtenido puede desprotegerse por hidrólisis a fin de proporcionar un compuesto de la fórmula (XVII) por

un procedimiento convencional tal como la utilización de una base inorgánica adecuada, v.g. carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado, v.g. metanol, etanol, isopropanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona, opcionalmente en condiciones acuosas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, v.g. la temperatura ambiente. Alternativamente, la desprotección puede llevarse a cabo utilizando una base amínica adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, amoniaco, metilamina, etilamina, o dimetilamina en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Un compuesto intermedio de la fórmula (XIX) se puede preparar por un procedimiento convencional.

Un compuesto intermedio de la fórmula (XVIII) se puede preparar por reacción de un compuesto de la fórmula:

$$R^{15}\text{-NH-X-NHR}^{2}$$

(XV)

con un compuesto de la fórmula:

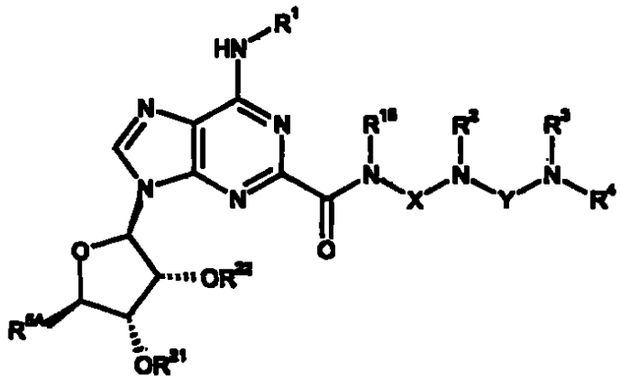
$$R^{3}R^{4}NCOZ^{1}$$

(III)

en condiciones similares a las descritas previamente para la conversión de compuestos de la fórmula (II) y (III) en un compuesto de la fórmula (I). Una persona experta apreciará que para conseguir la regioselectividad deseada, puede utilizarse opcionalmente un grupo protector adecuado (v.g. trifluoroacetilo) para esta reacción, localizado en un átomo N seleccionado de un compuesto de la fórmula (XV),

y desproteger subsiguientemente el compuesto intermedio protegido preparado.

3. Un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es CO se puede preparar por desprotección de un compuesto de la fórmula:



(XXI)

en la cual R^{21} y R^{22} son, o bien cada uno un grupo protector adecuado tal como acetilo o benzoílo, o, considerados juntos, son un grupo protector adecuado tal como alquileno C_1-C_6 sustituido opcionalmente con fenilo, v.g. 1,1-dimetilmetileno o fenilmetileno, R^{5A} es CH_2OH, CH_2OR^{23} o $CONR^{14}R^{14}$ y R^{23} es un grupo protector adecuado tal como acetilo o benzoílo (se apreciará que esta ruta puede utilizarse también para los compuestos de la fórmula (I) en la que Y es distinto de CO).

Pueden utilizarse condiciones de desprotección convencionales, y dependerán de la naturaleza de los grupos protectores R^{21}, R^{22} y R^{23} a eliminar. Adicionalmente, una persona comprenderá que los grupos protectores R^{21}, R^{22} y R^{23} pueden eliminarse todos ellos juntamente, por separado, o en cualquier combinación para proporcionar un compuesto de la fórmula (I). Por ejemplo, en el caso en que R^{5A} es CH_2OR^{23}, cualquiera de R^{21} y R^{22} puede desprotegerse primeramente seguido luego por R^{23}, o *viceversa*. En un procedi-

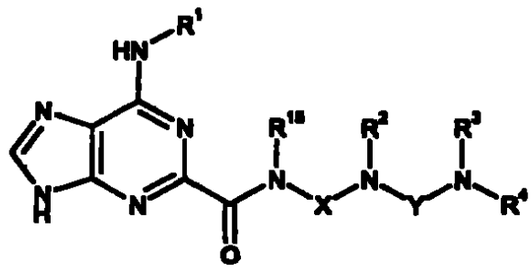
X63
150

miento típico en el que R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno de ellos acetilo, la desprotección se realiza utilizando una base inorgánica adecuada, v.g. carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, y en un disolvente adecuado, v.g. metanol, etanol, isopropanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona, opcionalmente en condiciones acuosas, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, v.g. la temperatura ambiente. Alternativamente, la desprotección puede llevarse a cabo utilizando una base amínica adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, amoniaco, metilamina, etilamina o dimetilamina en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, o utilizando un alcóxido C_1-C_4 de sodio o potasio, v.g. metóxido o etóxido de sodio, en un alcanol C_1-C_4 correspondiente, v.g. metanol o etanol.

En un procedimiento típico, en el que R^{21} y R^{22} considerados juntos son 1,1-dimetilmetileno, un compuesto de la fórmula (XXI) puede desprotegerse por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético o ácido fórmico, o una de sus mezclas, o una resina ácida cambiadora de iones, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, v.g. etanol, y opcionalmente en condiciones acuosas. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del disolvente.

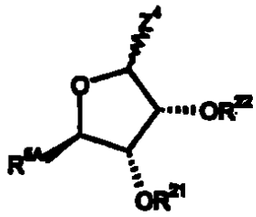
La desprotección de un compuesto de la fórmula (XXI) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I) puede realizarse también *in situ* después de la conversión de un compuesto de la fórmula (XXII) en un compuesto de la fórmula (XXI) como se describe más adelante. En este caso, donde R^{21}, R^{22} y R^{23} son cada uno de ellos acetilo, se prefiere el método de desprotección que utiliza una base inorgánica, v.g. la mezcla de reacción que contiene un compuesto de la fórmula (XXI) se trata con solución acuosa de hidróxido de sodio en 1,2-dimetoxietano a una temperatura comprendida entre 5 y 20°C.

Un compuesto de la fórmula (XXI) se puede preparar por acoplamiento de un compuesto de la fórmula:



(XXII)

con un compuesto de la fórmula:



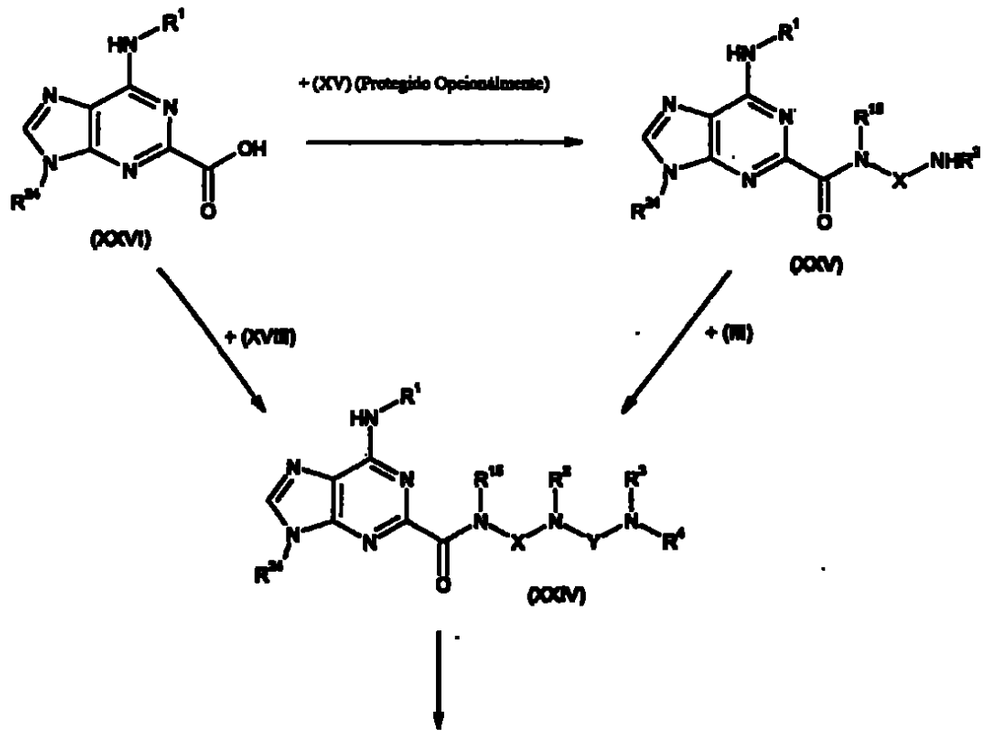
(XXIII)

en la cual Z^4 es un grupo lábil adecuado tal como acetoxi, benzoiloxi, metoxi o halo, v.g. cloro, en condiciones similares a las descritas previamente para la conversión de un compuesto de la fórmula (XII) en (XIII).

Un compuesto de la fórmula (XXII) se puede preparar utilizando procedimientos convencionales como se ilustra en el Esquema 3. Dichos métodos pueden adaptarse a partir de los descritos previamente en esta memoria.

X56
153

Esquema 3



(XXII)

en cuyas fórmulas R^{24} es un grupo protector adecuado tal como tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

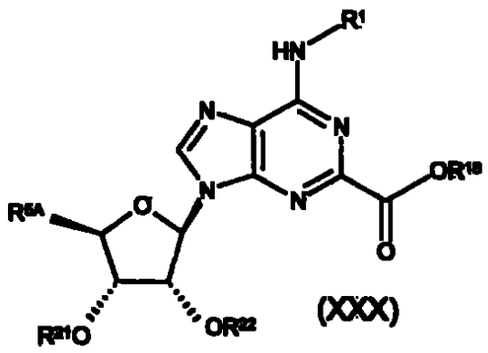
Un ácido de la fórmula (XXVI) se puede preparar utilizando procedimientos convencionales, v.g. por hidrólisis básica de un compuesto de la fórmula (IX) tal como por utilización de solución acuosa de hidróxido de sodio seguido por acidificación en la elaboración.

Un compuesto de la fórmula (XXIII) se puede preparar por procedimientos convencionales.

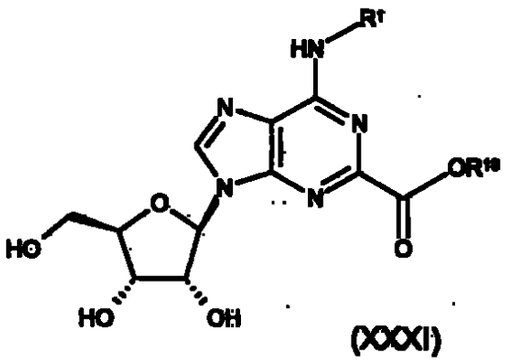
Un compuesto de la fórmula (XXI) en la cual R^{5A} es $CONR^{14}R^{14}$ se puede preparar también como se meustra en el Esquema 4.

Esquema 4

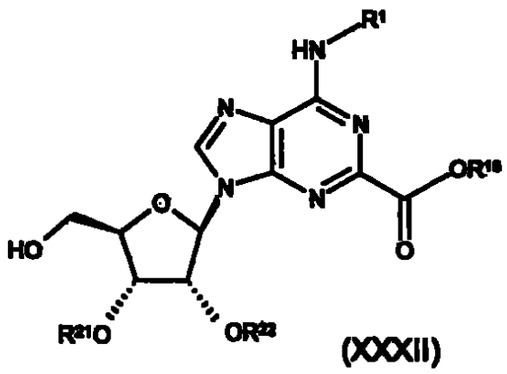
(XII)



(XXX)

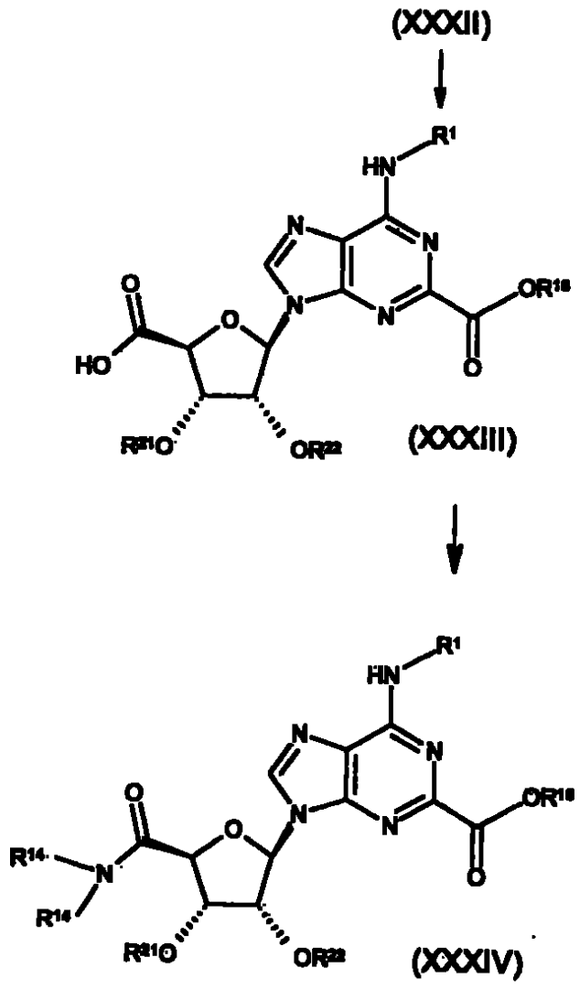


(XXXI)



(XXXII)

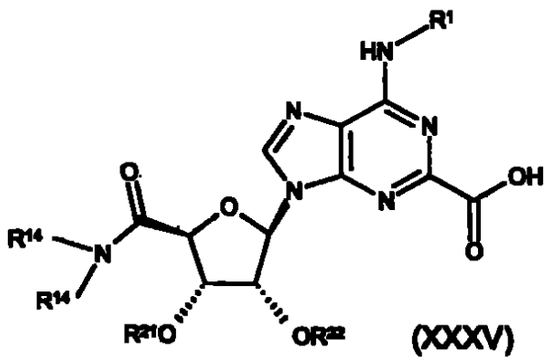
Esquema 4 (continuación)



156

Esquema 4 (continuación)

(XXXIV)



(XXXV)

(XXI)

En un procedimiento típico, un compuesto de la fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XXIII) donde R^{5A} es CH_2OR^{23} utilizando condiciones similares a las descritas previamente para la conversión de un compuesto de la fórmula (XII) en (XIII).

El compuesto de la fórmula (XXX) preparado puede desprotegerse en condiciones convencionales, v.g., en los casos en que R^{21-23} son cada uno acetilo, utilizando una base adecuada tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio en presencia de un disolvente alcohólico adecuado, v.g. etanol, opcionalmente en presencia de otro disolvente tal como 1,2-dimetoxietano, opcionalmente en presencia de agua y opcionalmente a una temperatura elevada durante hasta 2cuatro horas, y también opcionalmente de manera directa utilizando la mezcla de reacción bruta procedente del paso anterior.

El compuesto de la fórmula (XXXI) preparado puede protegerse con un grupo protector adecuado o grupos protectores adecuados. En los casos en que R^{21} y R^{22}, considerados juntos, representan 1,1-dimetilmetileno, esto puede llevarse a cabo por reacción con acetona, o un cetal de acetona, o una combinación de ambos, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como acetona, tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano, opcionalmente a una temperatura elevada. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando acetona y 2,2-dimetoxipropano en presencia de ácido sulfúrico.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula (XXX) se puede convertir directamente en un compuesto de la fórmula (XXXII) por hidrólisis enzimática selectiva, v.g. utilizando una enzima lipasa adecuada.

El compuesto de la fórmula (XXXII) preparado se puede oxidar a un ácido carboxílico de la fórmula (XXXIII), bien sea en un solo paso por tratamiento con un agente oxidante adecuado en un disolvente adecuado, o en dos pasos por tratamiento en primer lugar con un agente oxidante adecuado en un disolvente adecuado para generar el aldehído correspondiente y tratamiento adicional subsiguiente con un agente oxidante adecuado en un disolvente adecuado. Condiciones típicas de un solo paso incluyen tratamiento del alcohol primario con un agente oxidante tal como ácido crómico, peryodato de sodio, trióxido de cromo, permanganato de potasio, clorito de sodio, hipoclorito de sodio u oxígeno, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano, tolueno o acetato de etilo, opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado tal como trióxido de rutenio, cloruro de rutenio, radical libre 2,2,6,6-tetrametil-piperidinil-1-oxi o platino, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como hipoclorito de sodio, bromuro de sodio o bromuro de potasio, opcionalmente en presencia de agua, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetra-butilamonio, cloruro de bencil-trietilamonio o cloruro de tetra-butilamonio, opcionalmente en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de sodio, y opcionalmente en presencia de aditivos adicionales tales como cloruro de sodio. Condiciones adecuadas de dos pasos incluyen tratamiento inicial con un agente oxidante tal como el reactivo de Swern, perrutenato de tetrapropilamonio, dicromato de piridinio, clorocromato de piridinio, complejo trióxido de azufre-piridina o 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzyodoxol-3(*1H*)-ona en un disolvente adecuado, y opcionalmente en presencia de un agente oxidante adicional tal como N-metilmorfolina-N-óxido, y tratamiento posterior

del aldehído intermedio con otro oxidante adecuado tal como ácido crómico, peroyodato de sodio, trióxido de cromo, permanganato de potasio, clorito de sodio, hipoclorito de sodio u oxígeno, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano, tolueno o acetato de etilo, opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado tal como trióxido de rutenio, cloruro de rutenio, radical libre 2,2,6,6-tetrametil-piperidinil-1-oxi o platino, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como hipoclorito de sodio, bromuro de sodio o bromuro de potasio, opcionalmente en presencia de agua, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de bencil-trietilamonio o cloruro de tetra-butilamonio, opcionalmente en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de sodio, y opcionalmente en presencia de aditivos adicionales tales como cloruro de sodio. Condiciones preferidas incluyen tratamiento del alcohol de la fórmula (XXXII) con una cantidad catalítica de radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxi en acetonitrilo, en presencia de agua y dihidrogenofosfato de sodio, seguido por adición de hipoclorito de sodio acuoso (cantidad catalítica) y clorito de sodio acuoso a una temperatura elevada. Alternativamente, el alcohol de la fórmula (XXXII) se trata con radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi (cantidad catalítica) e hipoclorito de sodio en diclorometano en presencia de agua, bicarbonato de sodio y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio.

El ácido carboxílico de la fórmula (XXXIII) preparado se puede convertir en una amida de la fórmula (XXXIV) utilizando condiciones de acoplamiento convencionales tales como por activación del ácido utilizando un agente activador adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador,

y tratamiento posterior con un exceso de la amina de la fórmula:

$$HNR^{14}R^{14}$$

en un disolvente adecuado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo por tratamiento del ácido con un agente activador tal como N'N'-carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo u oxicloruro de fósforo en un disolvente tal como THF, DMF, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, acetona o diclorometano a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C durante 1-20 horas, seguido por adición de la amina o una de sus sales de adición de ácido, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácido constituido por una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina, a una temperatura de 0 a 100°C. Alternativamente, el ácido se hace reaccionar con hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida y luego 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, seguido por la amina en presencia de un exceso de 4-metilmorfolina, trietilamina o etildiisopropilamina en THF, DMF, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, acetona o diclorometano, a la temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo también haciendo reaccionar el ácido con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio o reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) y la amina en presencia de 4-metilmorfolina, trietilamina o etildiisopropilamina en THF, DMF, diclorometano o acetato de etilo a la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo por tratamiento inicial del ácido con N'N'-carbonildiimidazol en acetato de etilo, seguido por la adición de la amina, en THF.

El compuesto de la fórmula (XXXIV) preparado puede hidrolizarse para proporcionar un ácido carboxílico de la

fórmula (XXXV) en condiciones convencionales de hidrólisis de ésteres tal como mediante utilización de una base de metal alcalino en un disolvente adecuado en presencia de agua, opcionalmente a una temperatura elevada, seguido por tratamiento con ácido para generar el ácido carboxílico. En una reacción típica, la reacción se lleva a cabo utilizando hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente tal como etanol, metanol, isopropanol, o butanol acuosos, alcohol metílico desnaturalizado industrial, tetrahidrofurano, DMF, 1,2-dimetoxietano a temperatura de 0 a 100°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando hidróxido de sodio en una mezcla de metanol y agua a 20-65°C.

El ácido de la fórmula (XXXV) preparado puede convertirse en una amida de la fórmula (XXI) utilizando condiciones de acoplamiento convencionales tales como mediante activación del ácido con agente activador adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador, y tratamiento posterior con un exceso de la amina de la fórmula:

$$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NR^{2}\text{-}Y\text{-}NR^{3}R^{4}$$

(XVIII)

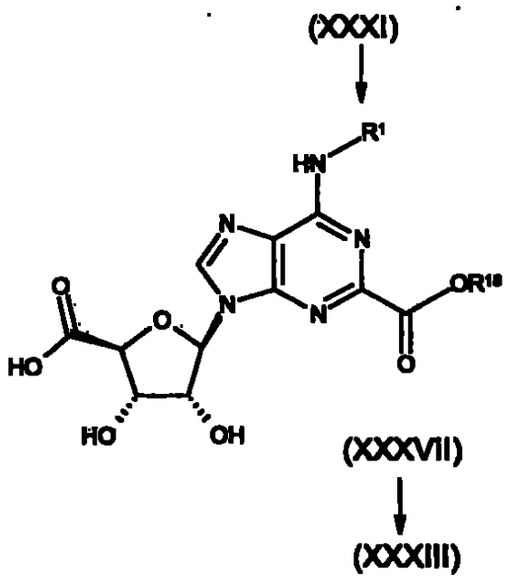
en un disolvente adecuado. En un procedimiento típico, el ácido se trata con un agente activador tal como N'N'-carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo u oxicloruro de fósforo en un disolvente tal como THF, DMF, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, acetona o diclorometano a temperatura de 0 a 100°C, seguido por adición de la amina o una de sus sales de adición de ácido, opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina o N-metilmorfolina a temperatura de 0 a 100°C. Alternativamente, el ácido se hace reaccionar con hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida y luego

1-hidroxi-7-azabenzotriazol o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, seguido por la amina en presencia de un exceso de 4-metilmorfolina, trietilamina o etildiisopropilamina en THF, DMF, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, acetona o diclorometano, a la temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo también haciendo reaccionar al ácido con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(pirrolidino)fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio o reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) y la amina en presencia de 4-metilmorfolina, trietilamina o etildiisopropilamina en THF, DMF, diclorometano o acetato de etilo a la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo por tratamiento inicial del ácido con N'N'-carbonildiimidazol en diclorometano, seguido por adición de la amina, opcionalmente en forma de una sal adecuada de adición de ácido tal como una sal hidrocloruro, y en presencia de un aceptor de ácido tal como trietilamina, a la temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula (XXXIII) se puede preparar también como se muestra en el Esquema 5.

166
163

Esquema 5



(XXXIII)

Un triol de la fórmula (XXXI) puede oxidarse selectivamente para proporcionar un diol de la fórmula (XXXVII), utilizando típicamente un agente oxidante selectivo tal como hipoclorito de sodio en presencia de una cantidad catalítica de radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi e ion bromuro (proporcionado en forma de bromuro de sodio, bromuro de potasio o bromuro de tetraalquilamonio) o utilizando oxígeno en presencia de un catalizador de platino, en un disolvente adecuado tal como agua, acetonitrilo, diclorometano, tolueno o acetato de etilo o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua junto con un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio.

El diol de la fórmula (XXXVII) se puede proteger utilizando un grupo protector adecuado o grupos protectores adecuados. En los casos en que el grupo protector es 1,1-dimetilmetileno, esto puede lograrse por reacción con acetona, o un derivado de acetona, en presencia de un reactivo

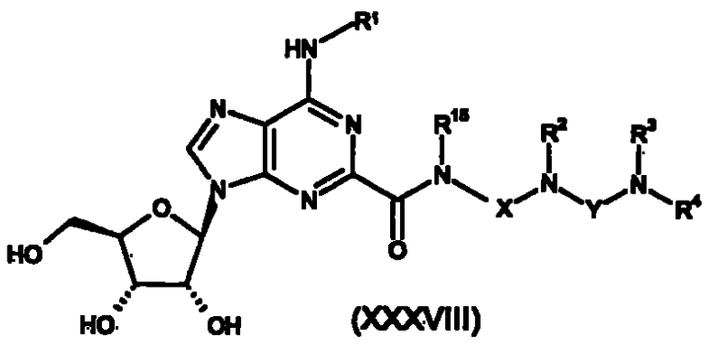
ácido. En una reacción típica, el diol se hace reaccionar con acetona, o un cetal de acetona tal como 2,2-dimetoxipropano, o una combinación de ambos, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido trifluoroacético y en un disolvente tal como acetona, tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano, opcionalmente a una temperatura elevada.

Un compuesto de la fórmula (XXXI) en la cual R^{5A} es $CONR^{14}R^{14}$ se puede preparar también como se muestra en el Esquema 6.

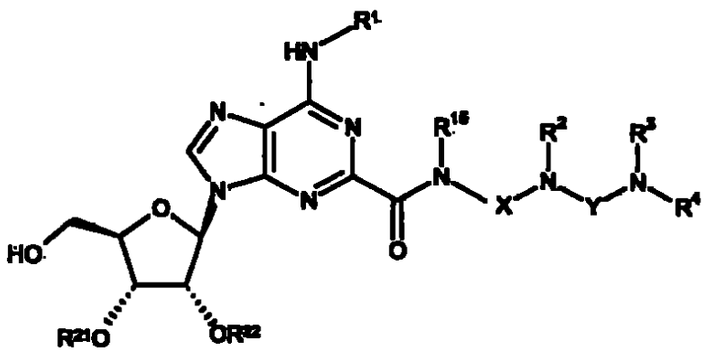
165

Esquema 6

(XXI)



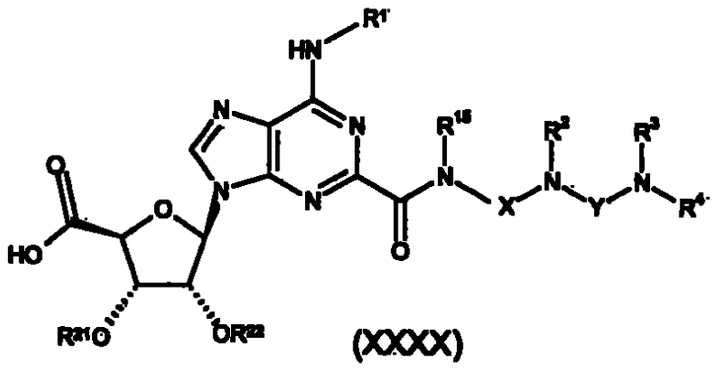
(XXXVIII)



(XXXIX)

Esquema 6 (continuación)

(XXXIX)



(XXXX)

En un procedimiento típico, un compuesto de la fórmula (XXI) en la que R^{5A} es CH_2OR^{23} donde R^{21-23} son grupos protectores adecuados tales como acetilo, se desprotege en condiciones condiciones convencionales por ejemplo por tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente alcohólico adecuado, opcionalmente en presencia de otro disolvente tal como 1,2-dimetoxietano, opcionalmente en presencia de agua y opcionalmente a una temperatura elevada.

El compuesto de la fórmula (XXXVIII) preparado puede protegerse selectivamente en condiciones convencionales. En los casos en que R^{21} y R^{22}, considerados juntos, representan 1,1-dimetilmetileno, esto puede conseguirse por reacción del triol con acetona, o un cetal de acetona tal como 2,2-

420
167

dimetoxipropano, o una combinación de ambos, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrido, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido trifluoroacético y en un disolvente tal como acetona, tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano, opcionalmente a temperatura elevada.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula (XXI) se puede convertir directamente en un compuesto de la fórmula (XXXIX) por hidrólisis enzimática selectiva, v.g. utilizando una enzima lipasa adecuada.

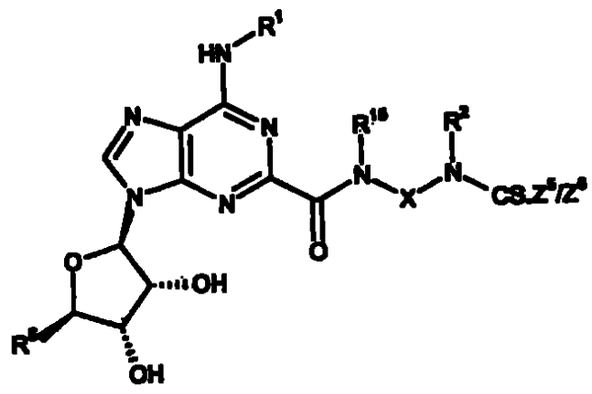
El alcohol de la fórmula (XXXIX) se puede oxidar a un ácido de la fórmula (XXXX) utilizando condiciones similares a las descritas previamente para la conversión de un compuesto de la fórmula (XXXII) en (XXXIII).

El ácido de la fórmula (XXXX) se puede convertir en una amida de la fórmula (XXI) utilizando condiciones similares a las descritas previamente para la conversión de un compuesto de la fórmula (XXXIII) en (XXXIV).

4. Un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es CS se puede preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula:

$$Z^5CS.Z^6,$$

en cuya fórmula Z^5 y Z^6 son cada uno un grupo lábil adecuado, con un compuesto de la fórmula (II), seguido por reacción del compuesto intermedio de la fórmula:



(XXIVA)

obtenido con una amina de la fórmula:

$$R^3R^4NH.$$

Z^5 y Z^6 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan típicamente de -S(alquilo C_1-C_6) o 1H-imidazol-1-ilo.

5. Un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es SO_2 se puede preparar por reacción de un compuesto de la fórmula:

$$R^3R^4NSO_2Z^7$$

(XXVII)

en la cual Z^7 es un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula (II), opcionalmente en presencia de un aceptor de ácido. Un compuesto de fórmula (XXVII) se puede preparar por procedimientos convencionales de activación a partir de un compuesto de la fórmula:

$$R^3R^4NSO_3H$$

(XXVIII),

v.g. utilizando PCl_5 donde Z^7 es Cl. Un compuesto de la fórmula (XXVIII) se puede preparar por reacción de ácido clorosulfónico con una amina de la fórmula:

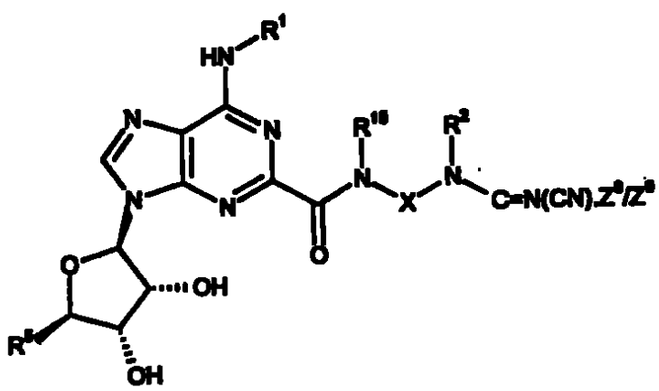
$$R^3R^4NH.$$

6. Un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es C=N(CN) se puede preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula:

$$Z^8C{=}N(CN).Z^9$$

(XXIX)

en la cual Z^8 y Z^9 son cada uno un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula (II), seguido por reacción del compuesto intermedio de la fórmula:



(XXIVB)

obtenido con una amina de la fórmula:

R^3R^4NH.

Z^8 y Z^9 pueden ser iguales o diferentes, v.g. —S(alquilo C_1-C_6), preferiblemente $-SCH_3$. En un procedimiento típico, una solución de un compuesto de la fórmula (II) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con dimetilcianotioimidocarbamato, preferiblemente a la temperatura ambiente. Cuando la reacción es sustancialmente completa, se añade una amina de la fórmula R^3R^4NH y se calienta la mezcla de reacción, preferiblemente a reflujo, para proporcionar el producto requerido.

7. Cualquier compuesto de la fórmula (I) se puede preparar por reacción de un éster de la fórmula (XIV) con una amina de la fórmula:

$R^{15}NH-X-NR^2-Y-NR^3R^4$

(XVIII),

opcionalmente a una temperatura elevada, opcionalmente en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano o 2-metoxietil-éter y opcionalmente a presión. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente a una temperatura de 100-120°C.

La totalidad de las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida que se utilizan en los métodos que anteceden son convencionales, y los reactivos apropiados y las condiciones de reacción para su realización o preparación, así como procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a precedentes bibliográficos y a los Ejemplos y Preparaciones de este documento. En particular, procedimientos adecuados de protección y desprotección son bien conocidos en la técnica, v.g. como se describe en Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons Ltd.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar fácilmente por mezcla de soluciones de un compuesto de la fórmula (I) y el ácido o base deseado(a), según sea apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y recogerse por filtración, o bien puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Las propiedades anti-inflamatorias de los compuestos de la fórmula (I) se demuestran por su capacidad para inhibir la función de los neutrófilos, lo que indica actividad agonista del receptor A2a. Esta se evalúa por determinación del perfil del compuesto en un ensayo en el que se midió la producción de superóxidos a partir de neutrófilos activados por fMLP. Se aislaron los neutrófilos de sangre periférica humana utilizando sedimentación con dextrano seguida por centrifugación a través de solución Ficoll-Hypaque. Cualesquiera eritrocitos contaminantes en el sedimento de granulocitos se eliminaron por lisis con agua destilada enfriada en hielo. Se indujo la producción de superóxidos a partir de los neutrófilos por fMLP en presencia de una concentración cebadora de citochalasina B. Se incluyó en el ensayo adenosina-desaminasa para eliminar cualquier cantidad de adenosina producida endógenamente que pudiera reprimir la producción de superóxidos. El efecto del compuesto sobre la respuesta inducida por fMLP se observó colorimétricamente a partir de la reducción del citocromo C en el tampón de ensayo. La potencia de los compuestos se evaluó por la concentración que daba 50% de inhibición (CI_{50}) en comparación con la respuesta del control a fMLP.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado con relación a la vía propuesta de administración y la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por vías oral, bucal o sublingual en forma de tabletas, cápsulas, multipartículas, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, las cuales pueden contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, prolongada, pulsada o controlada. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también como formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida o en forma de una dispersión de alta energía, o como partículas recubiertas. Formulaciones adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) pueden encontrarse en forma recubierta o sin recubrimiento, según se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, tabletas, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), desintegrantes tales como almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, así como ligantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio, lauril-sulfato de sodio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo general

Una formulación de la tableta podría contener típicamente desde 0,01 mg a 500 mg de compuesto activo, mientras que los pesos totales de la tableta pueden alcanzar desde 50 mg a 1000 mg. Un ejemplo de una formulación para una tableta de 10 mg se ilustra a continuación:

Ingrediente	% p/p
Compuesto de la fórmula (I) o sal	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmelosa sódica	3,000
Estearato de magnesio	1,500

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco.

Las tabletas pueden fabricarse por un proceso estándar, por ejemplo, compresión directa o un proceso de granulación húmeda o seca. Los núcleos de las tabletas pueden recubrirse con recubrimientos externos apropiados.

Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina o HPMC. Excipientes preferidos en este contexto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o un polietilenglicol de peso molecular alto. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la fórmula (I) se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, o glicerina y sus combinaciones.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse por técnicas de infusión o inyección sin aguja. Para una administración parenteral de este tipo, los compuestos se utilizan óptimamente en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, un co-disolvente y/o sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deberían tamponarse conve-

nientemente (de manera preferible a un pH de 3 a 9), en caso necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por métodos farmacéuticos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica.

Para administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos de la fórmula (I) será usualmente de 0,00001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,0001 a 100 mg/kg (en dosis simples o divididas).

Así, tabletas o cápsulas del compuesto de la fórmula (I) pueden contener desde 0,01 a 500 mg de compuesto activo para administración individualizada o de dos o más cada vez, según sea apropiado. El médico determinará en cualquier caso la dosificación actual que será más adecuada para cualquier paciente individual y la misma variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio. Pueden existir, por supuesto, casos individuales en los cuales deban considerarse intervalos superiores o inferiores de dosificación y los mismos están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también por vía intranasal o por inhalación, y se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, v.g. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, un hidrocar-

buro perfluorado adicional tal como Perflubron (marca comercial) u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede obtenerse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, v.g. utilizando una mezcla de etanol utilizando una mezcla de etanol (opcionalmente etanol acuoso) o un agente adecuado para dispersión, solubilización o liberación por extensión y el propelente como el disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, v.g. trioleato de sorbitán. Cápsulas, envases burbuja, y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o HPMC) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de modo que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la fórmula (I), una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la eficiencia tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio.

Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que utilice técnica electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener desde 1 µg a 10 mg de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, y el volumen de actuación puede variar desde 1 a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio.

Las formulaciones de aerosol o polvo seco se disponen preferiblemente de tal manera que cada dosis medida o "soplo" contiene desde 1 a 4000 µg de un compuesto de la fórmula (I) para suministro al paciente. La dosis diaria total con un aerosol estará comprendida en el intervalo que va desde 1 µg a 20 mg, que puede administrarse en una sola dosis o, más usualmente, en dosis divididas durantel día.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en la forma de un supositorio o pesario, o pueden administrarse por vía local externa en forma de una loción, solución, crema, ungüento o polvo de espolvoreo. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche epidérmico. Aquéllos se pueden administrar también por las vías pulmonar, vaginal o rectal.

Para aplicación local externa a la piel, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los materiales siguientes: aceite mineral, petrolatum líquido, petrolatum blanco, propilenglicol, compuesto polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, aquéllos pueden formularse como una loción o crema adecuada, suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los materiales siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, Polisorbate 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar también en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos que no son de inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utili-

zarse como aditivo auxiliar, v.g., como vehículo, diluyente o solubilizador. Se utilizan muy comúnmente alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, y ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Debe apreciarse que todas las referencias que se dan en esta memoria para el tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Así pues, la invención proporciona:-

(i) un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(ii) un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;

(iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

(iv) un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento;

(v) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento que tiene actividad agonista del receptor A2a;

(vi) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un agente antiinflamatorio;

(vii) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria;

(viii) uso de acuerdo con (vii) en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por síndrome de dificultad respiratoria de los adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;

(ix) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de choque séptico, disfunción de la erección viril, infertilidad por factores masculinos, infertilidad por factores femeninos, hipertensión, ataque fulminante, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión post-isquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no causada por *Helicobacter pylori*, daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroidales en el tracto gastrointestinal o un trastorno psicótico, o para curación de heridas;

(x) un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, con un agonista del receptor A2a, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables;

(xi) un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una

de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables;

(xii) un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables;

(xiii) un método como en (xii) en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por el síndrome de dificultad respiratoria de los adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;

(xiv) un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, para tratar choque séptico, disfunción de la erección viril, infertilidad por factores masculinos, infertilidad por factores femeninos, hipertensión, ataque fulminante, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión post-isquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no causada por *Helicobacter pylori*, daño inducido por fármacos anti-inflamatorios no esteroidales en el tracto gastro-intestinal o un trastorno psicótico, o para curación de heridas, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables; y

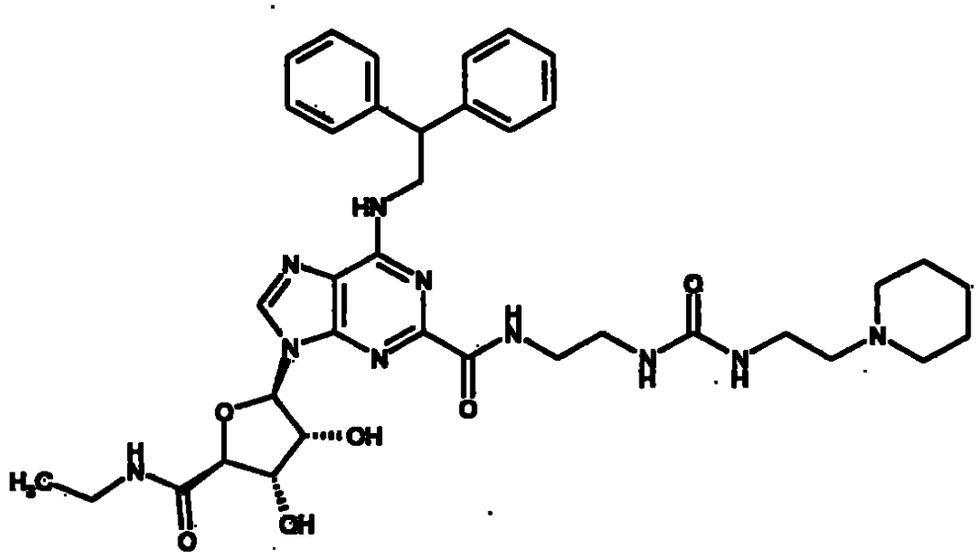
(xv) ciertos nuevos compuestos intermedios descritos en esta memoria.

En los ejemplos y preparaciones que siguen, "THF" significa tetrahidrofurano, "DMSO" significa dimetilsulfóxido y "TLC" significa cromatografía en capa fina.

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

EJEMPLO 1

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



Se disolvieron *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difeniletil)-amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 10) (90 mg, 0,15 milimoles) y *N*-[2-(1-piperidinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 18) (36 mg, 0,16 milimoles) en diclorometano (3 ml). Se añadieron tolueno (4 ml) e isopropanol (1 ml) y el diclorometano se eliminó por evaporación a la presión atmosférica. La solución residual se calentó a reflujo durante cuatro

horas. El análisis TLC demostró que la reacción era incompleta, por lo que se añadió una nueva cantidad de *N*-[2-(1-piperidinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (25 mg, 0,11 milimoles) y se continuó el calentamiento durante cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:1, en volumen). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (60 mg).

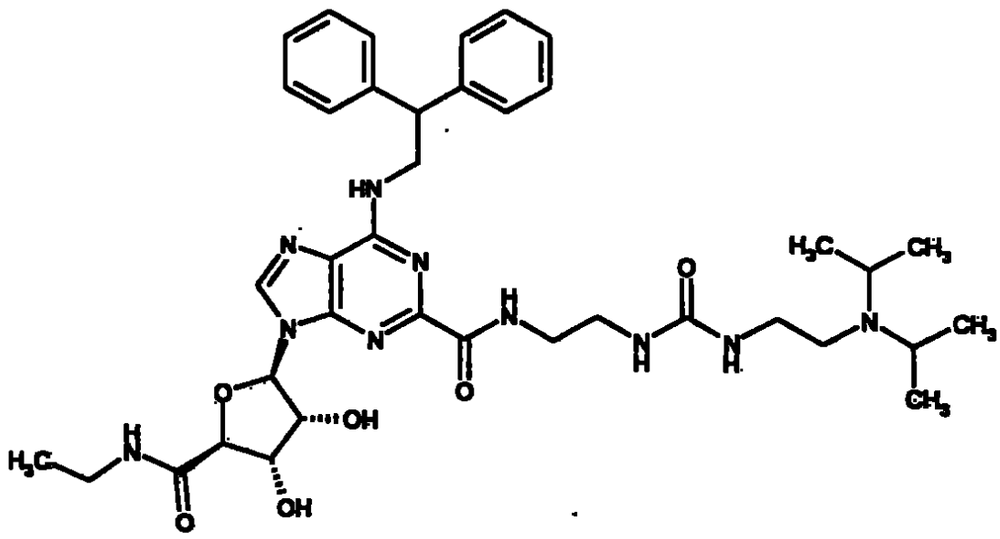
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,20 (1H, s), 7,35-7,20 (10H, m), 5,90 (1H, m), 4,90-4,60 (4H, m), 4,40 (2H, m), 3,60-3,00 (8H, m), 2,45-2,25 (6H, m), 1,60-1,40 (6H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 729.

EJEMPLO 2

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

786
187



Se disolvieron *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difeniletil)-amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 10) (90 mg, 0,16 milimoles) y *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 19) (40 mg, 0,17 milimoles) en diclorometano (3 ml). Se añadieron tolueno (4 ml) e isopropanol (1 ml) y el diclorometano se eliminó por evaporación a la presión atmosférica. La solución residual se calentó luego a reflujo durante cuatro horas. El análisis TLC demostró que la reacción era incompleta, por lo que se añadió una nueva cantidad de *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (30 mg, 0,13 milimoles) y se continuó el calentamiento durante cuatro horas más. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

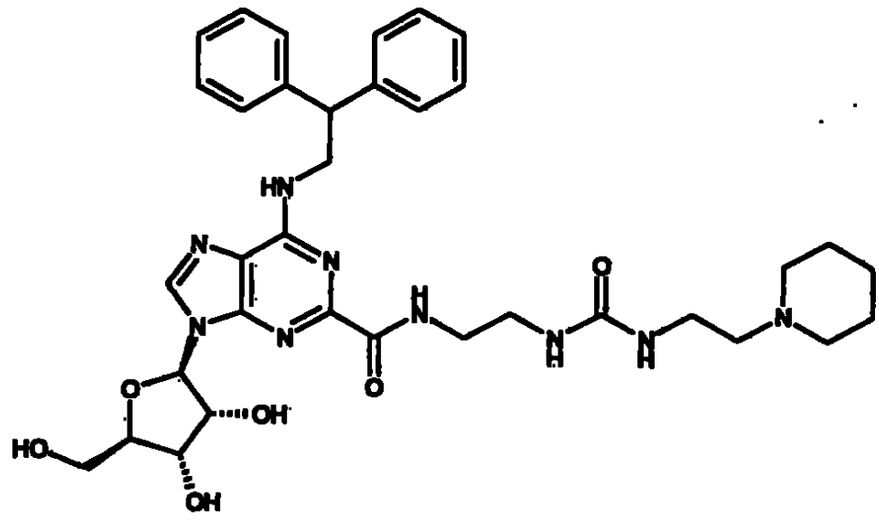
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 8,15 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 6,15 (1H, m), 4,70-4,50 (3H, m), 4,40-4,30 (3H,

m), 3,60-3,10 (6H, m), 3,05-2,85 (4H, m), 2,45 (2H, m), 1,00-0,85 (15H, m).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 745.

EJEMPLO 3

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-*N*-{2-[({[2-(1-piperidinil)etil]amino}carbonil)amino]etil}-9*H*-purina-2-carboxamida



Se disolvieron *N*-(2-aminoetil)-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-di-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-di-feniletil)amino]-9H-purina-2-carboxamida (Preparación 17) (90 mg, 0,17 milimoles) y *N*-[2-(1-piperidinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 18) (40 mg, 0,18 milimoles) en una mezcla de tolueno (4 ml) e isopropanol (1 ml) y la solución se calentó a reflujo durante cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (85:15:1,5, en volumen). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el sólido resultante se trituró

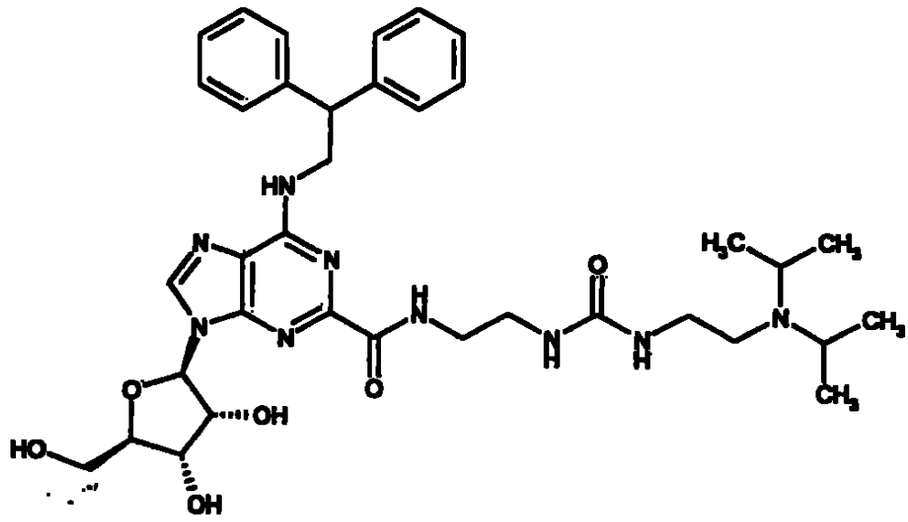
con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (85 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 7,95 (1H, s), 7,35-7,15 (10H, m), 5,85 (1H, m), 4,85 (1H, m), 4,40-4,20 (5H, m), 4,00 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,50-3,30 (3H, m), 3,10 (2H, m), 2,35-2,15 (6H, m), 1,50-1,30 (6H, m).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 688.

EJEMPLO 4

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-*N*-{2-[({[2-(diisopropilamino)etil]amino}carbonil)amino]etil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxamida



Se disolvieron *N*-(2-aminoetil)-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxamida (Preparación 17) (90 mg, 0,17 milimoles), y *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 19) (50 mg, 0,19 milimoles) en una mezcla de tolueno (4 ml) e isopropanol (1 ml) y la solución se calentó a reflujo durante cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se

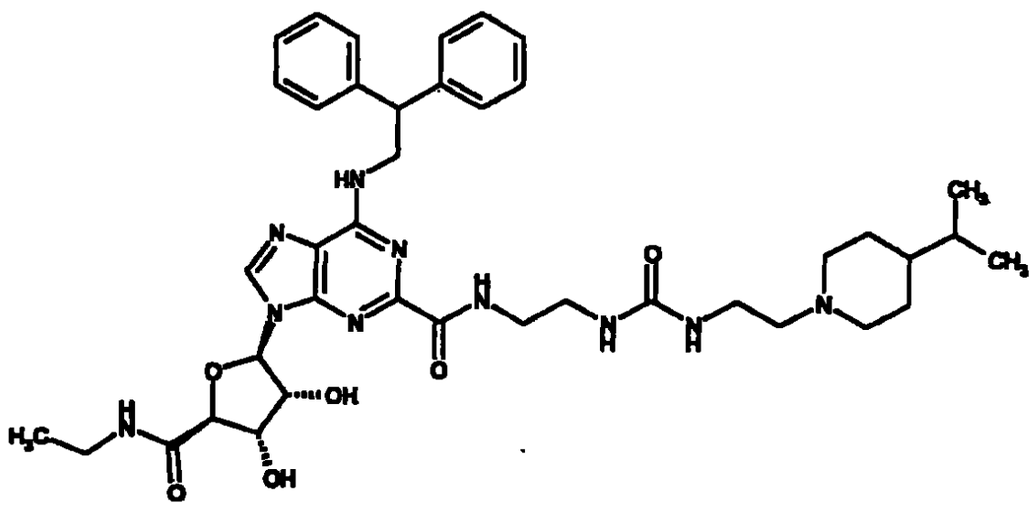
purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (85:15:1,5, en volumen). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (85 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 8,00 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 5,85 (1H, m), 4,75 (1H, m), 4,40-4,20 (4H, m), 4,15 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,60-3,30 (4H, m), 3,05-2,85 (4H, m), 2,45 (2H, m), 0,90 (12H, d).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 704.

EJEMPLO 5

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

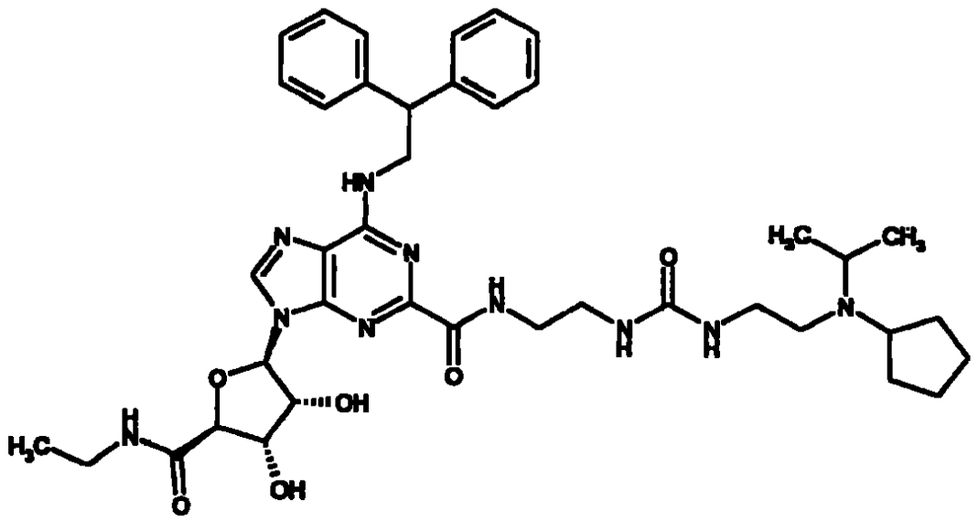


Preparada a partir de *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-fuanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 10) y *N*-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 22) por un método similar al Ejemplo 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 5,95 (1H, d), 4,75 (1H, br s), 4,50-4,20 (5H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,30 (1H, m), 1,10 (2H, m), 0,95 (3H, t), 0,90 (1H, m), 0,80 (6H, d).
LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 772.

EJEMPLO 6

N-{2{[({2-[Ciclopentil(isopropil)amino]etil}amino)-carbonil]-amino}etil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxi-tetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida



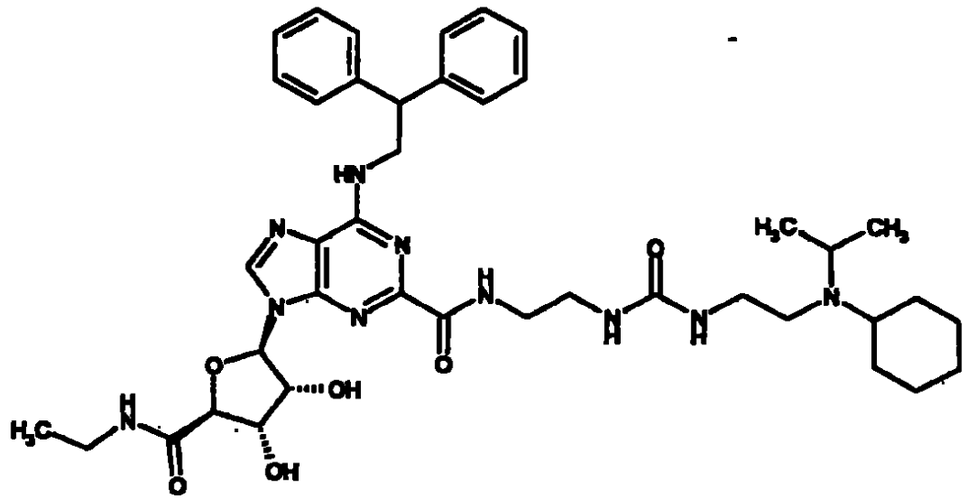
Preparada a partir de *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 10) y *N*-{2-[ciclopentil(isopropil)-amino]etil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 26) por un método similar al Ejemplo 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ: 8,15 (1H, s), 7,35-7,15 (10H, m), 6,10 (1H, m), 4,70 (2H, m), 4,55 (1H, m), 4,40-

4,30 (3H, m), 3,60-2,90 (10H, m), 2,60-2,40 (2H, m), 1,70-1,20 (8H, m), 1,00-0,90 (9H, m).

EJEMPLO 7

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



Preparada a partir de *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difenil-etil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 10) y *N*-{2-[ciclohexil(isopropil)amino]etil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 29) por un método similar al Ejemplo 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 6,05 (1H, m), 4,70-4,55 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,40-4,25 (3H, m), 3,60-2,90 (10H, m), 2,60-2,40 (3H, m), 1,75-1,60 (4H, m), 1,50 (1H, m), 1,20-1,05 (6H, m), 1,00-0,90 (9H, m).

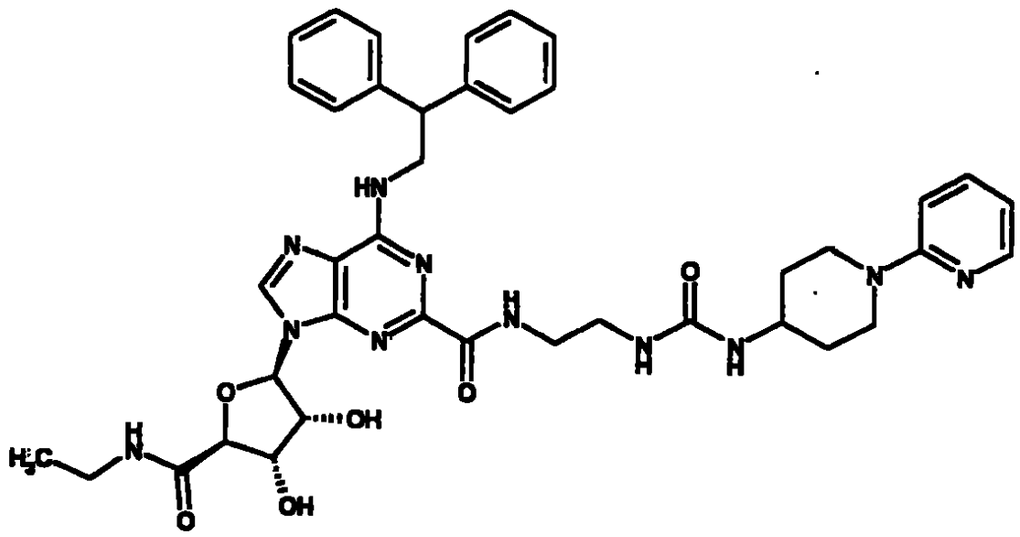
LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 786.

EJEMPLO 8

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-*N*-{2-[({[1-(2-

190
187

piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]etil}-9*H*-purina-2-carboxamida



Preparada a partir de *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 10) y *N*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 30) por un método similar al Ejemplo 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,05 (1H, d), 7,45 (1H, m), 7,40-7,30 (4H, m), 7,25-7,20 (4H, m), 7,10 (2H, m), 6,70 (1H, d), 6,55 (1H, m), 6,10 (1H, m), 4,50-4,35 (4H, m), 4,00 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,4 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,85 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,30 (2H, m), 1,00 (3H, m).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 778.

EJEMPLOS 9-27

Los compuestos de los ejemplos tabulados siguientes se prepararon por un método similar al del Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida de amina e imidazólido apropiados.

La Tabla 1 muestra las estructuras de los compuestos y la Tabla 2 los datos analíticos para cada compuesto.

LQC
188

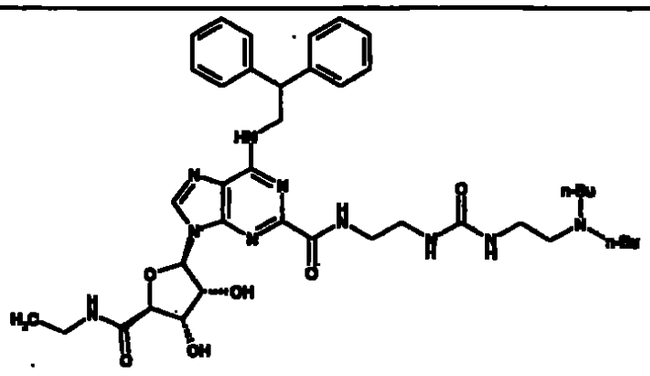
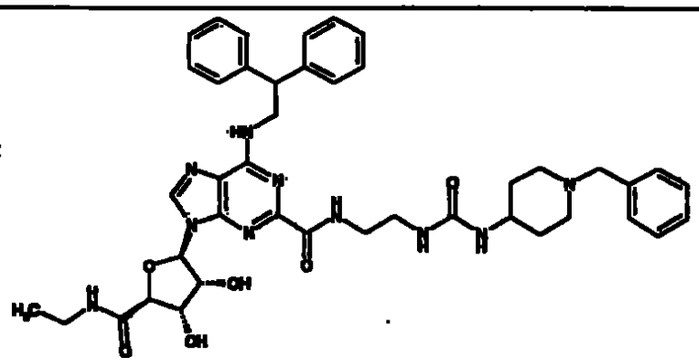
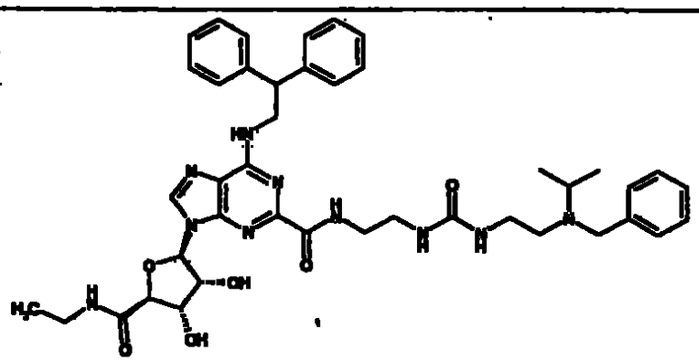
El término "n-Bu" en la Tabla 1 significa n-butilo.

El material de partida de imidazólido para los Ejemplos 13, 24 y 25 se puede preparar como se describe en Monatsh. Chem., 88, 35 (1957).

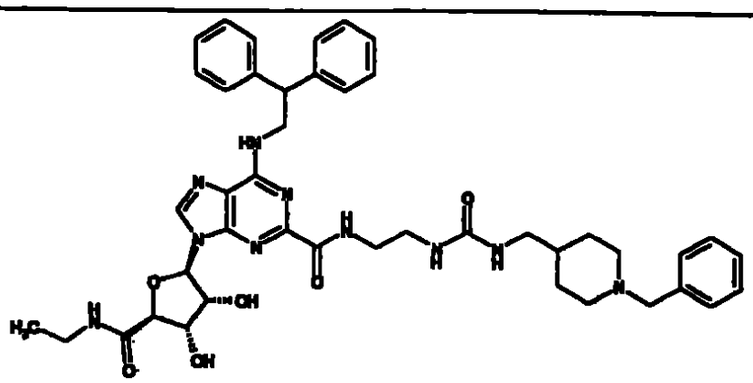
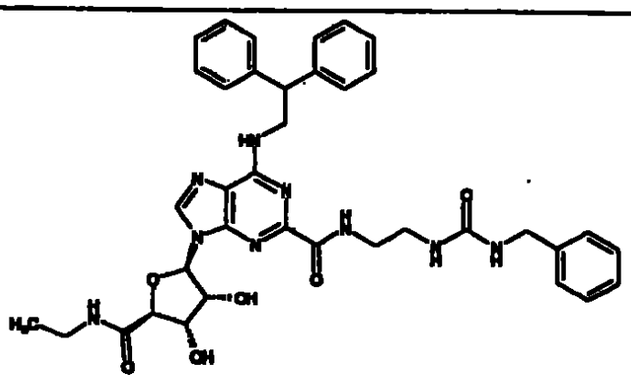
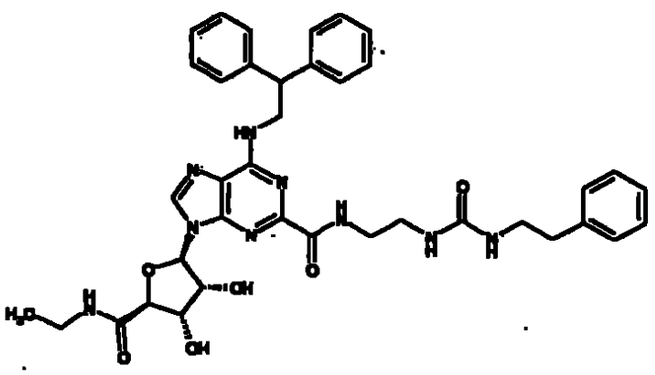
El material de partida de imidazólido para los Ejemplos 14 y 26 se puede preparar como se describe en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 11, 1205 (1996).

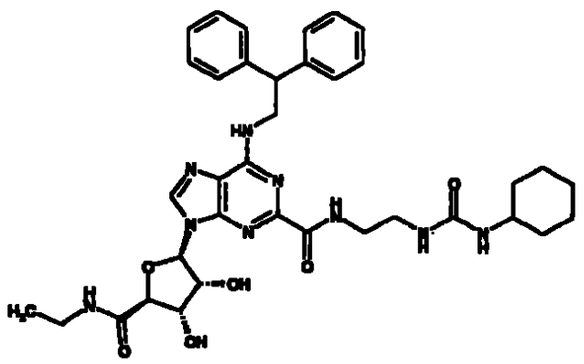
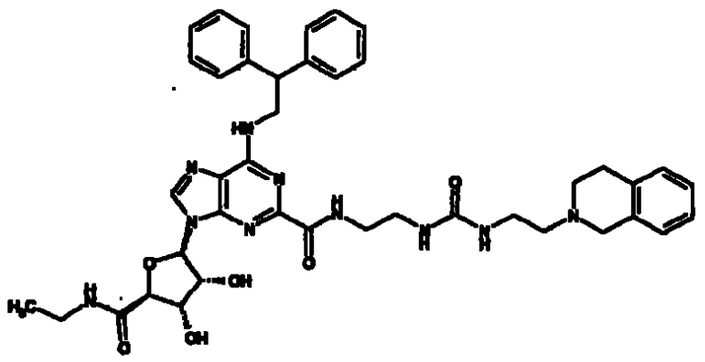
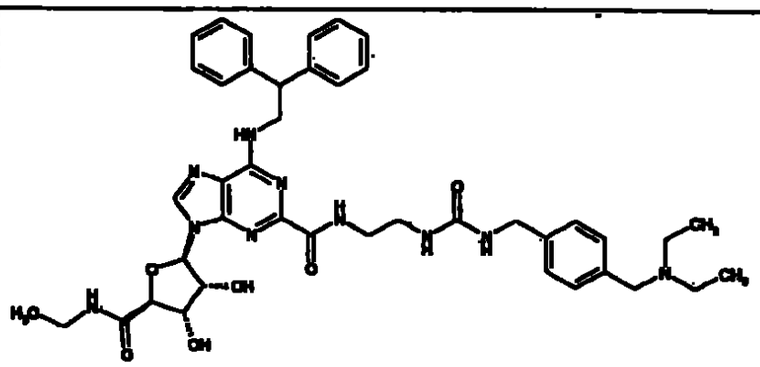
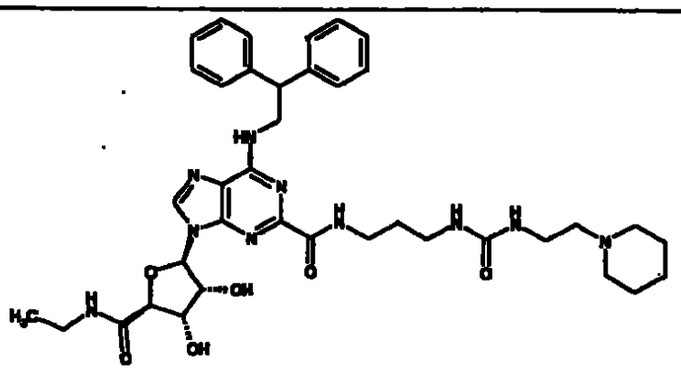
El material de partida de imidazólido para el Ejemplo 15 se puede preparar como se describe en Justus Liebigs Ann. Chem., 648, 72 (1961).

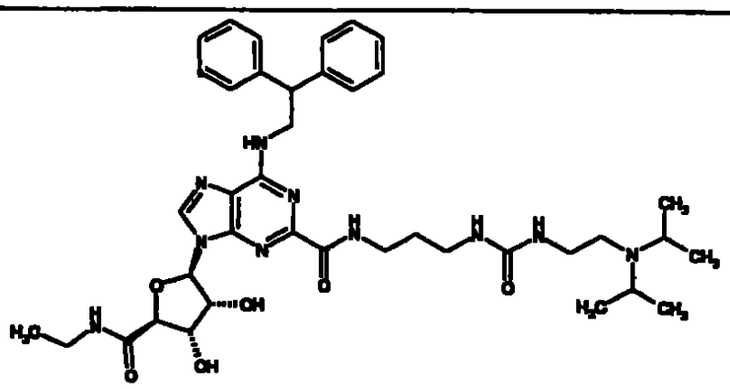
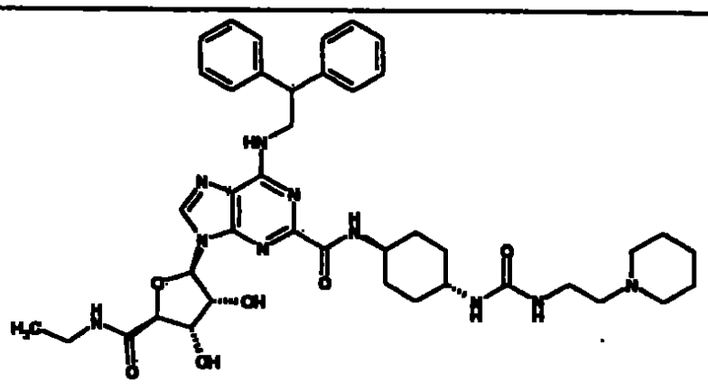
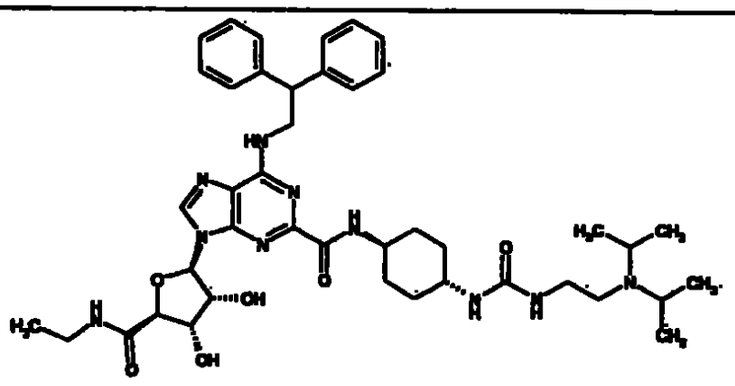
TABLA 1

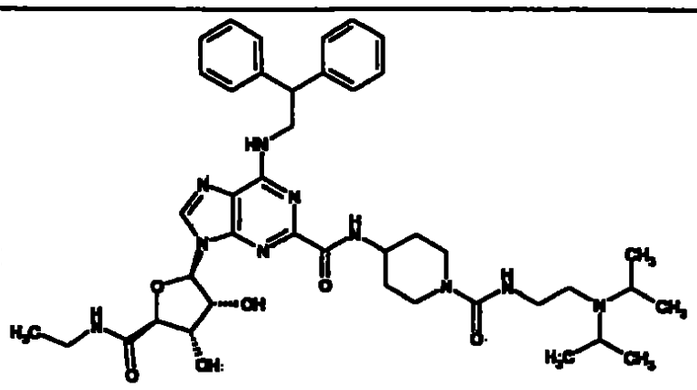
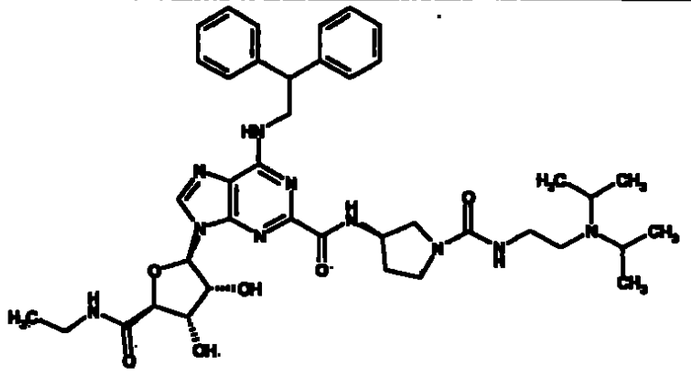
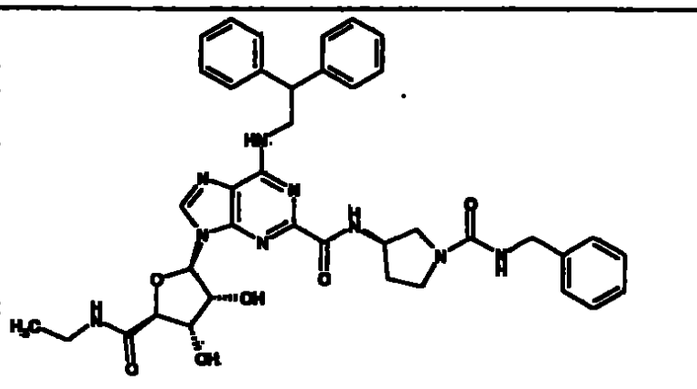
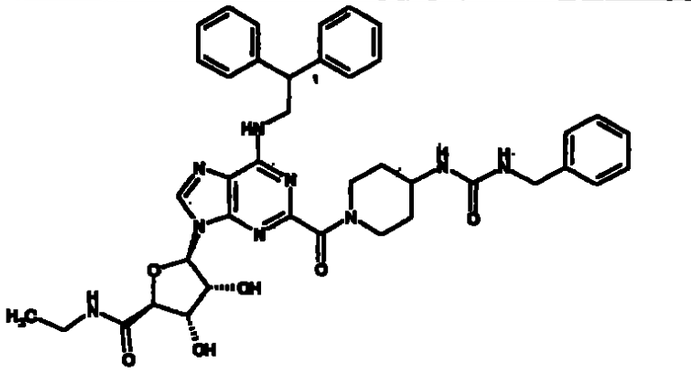
Ejemplo Nº.	Compuesto
9	
10	
11	

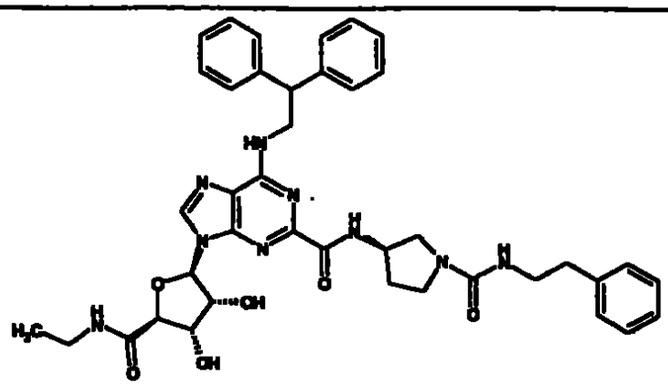
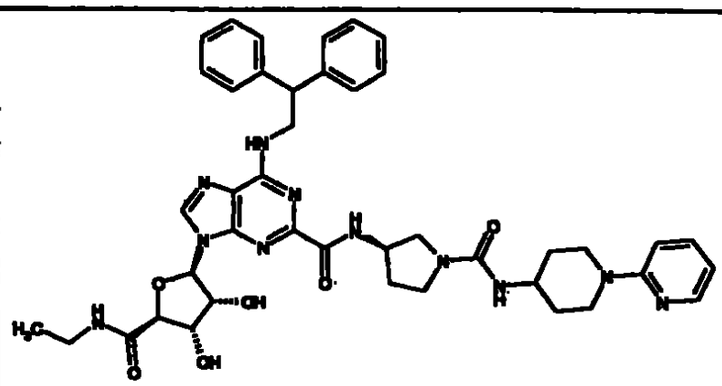
193
190

12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	

22	
23	
24	
25	

26	
27	

19
19J

TABLA 2

Ejemplo Nº	^{1}H-NMR (400 MHz) + disolvente	LRMS (electropulverización) m/z
9	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.00 (1H, d), 4.80 (1H, br s), 4.60-4.25 (5H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.40-1.35 (4H, m), 1.20 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.80 (6H, t).	[MH$^+$] 773
10	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.35 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.30-7.10 (15H, m), 5.95 (1H, m), 5.20 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.55-4.45 (2H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.60-3.20 (10H, m), 2.65 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.00-1.80 (2H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.20 (1H, m), 1.05-0.90 (3H, m).	[MH$^+$] 792
11	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (15H, m), 6.05 (1H, m), 4.70-4.55 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.40-4.25 (3H, m), 3.55-3.15 (8H, m), 3.00-2.80 (3H, m), 2.45 (1H, m), 1.00-0.90 (9H, m).	[MH$^+$] 794

12	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.35 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.30-7.10 (15H, m), 6.05 (1H, m), 4.75 (1H, br s), 4.65 (1H, br s), 4.50 (1H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.60-3.10 (10H, m), 3.00-2.85 (2H, m), 2.75 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.40-1.10 (3H), 0.90 (3H, m).	[MH^+] 806
13	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.05 (15H, m), 6.00 (1H, br s), 4.50 (2H, br s), 4.45 (1H, s), 4.35-4.20 (6H, m), 3.50-3.15 (6H, m), 0.95 (3H, t).	[MH^+] 708 [MNa^+] 730
14	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.40 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.30-7.00 (15H, m), 6.10 (1H, br s), 4.65-4.50 (3H, m), 4.35-4.20 (3H, m), 3.60-3.15 (6H, m), 2.60 (2H, m), 0.95 (3H, t).	[MH^+] 722, [MNa^+] 744
15	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.15 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.05 (1H, m), 4.70-4.20 (6H, m), 3.60-3.20 (7H, m), 1.70 (2H, m), 1.60-1.40 (3H, m), 1.20 (2H, m), 1.00-0.90 (6H, m).	[MH^+] 700, [MNa^+] 722

16	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.05 (1H, s), 7.30-7.00 (13H, m), 6.90 (1H, m), 6.00 (1H, m), 4.70-4.60 (2H, m), 4.40-4.20 (4H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.55-3.10 (8H, m), 2.90-2.60 (6H, m), 0.90 (3H, m).	[MH$^+$] 778
17	(CD_3OD) δ : 8.10 (1H, s), 7.30-7.05 (15H, m), 6.00 (1H, br s), 4.50 (2H, br s), 4.45 (1H, s), 4.35-4.20 (6H, m), 3.50-3.15 (6H, m), 0.95 (3H, t).	[MH$^+$] 598, [MNa$^+$] 620
18	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.60 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 7.30-7.15 (10H, m), 6.05 (1H, d), 4.80 (1H, br s), 4.50-4.30 (5H, m), 3.60-3.15 (8H, m), 2.45-2.35 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.05 (3H, t).	[MH$^+$] 744
19	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.15 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.05 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.40-4.20 (3H, m), 3.50-3.10 (6H, m), 3.05-2.90 (4H, m), 2.45 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.00-0.90 (15H, m).	[MH$^+$] 760

20	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.50 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.40-7.20 (10H, m), 6.50 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.60-4.35 (3H, m), 4.30-4.20 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.40-3.20 (3H, m), 2.60-2.40 (6H, m), 2.15-2.00 (4H, m), 1.65-1.20 (10H, m), 1.20 (3H, t).	[MH⁺] 784
21	($CDCl_3/CD_3OD$) δ : 8.30 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.30-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.50-3.20 (3H, m), 3.10 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.00 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m), 1.05 (3H, t), 1.00-0.90 (12H, m).	[MH⁺] 800
22	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.50-4.25 (5H, m), 4.05 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.40-2.90 (8H, m), 2.60 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.10-1.00 (15H, m).	[MH⁺] 786

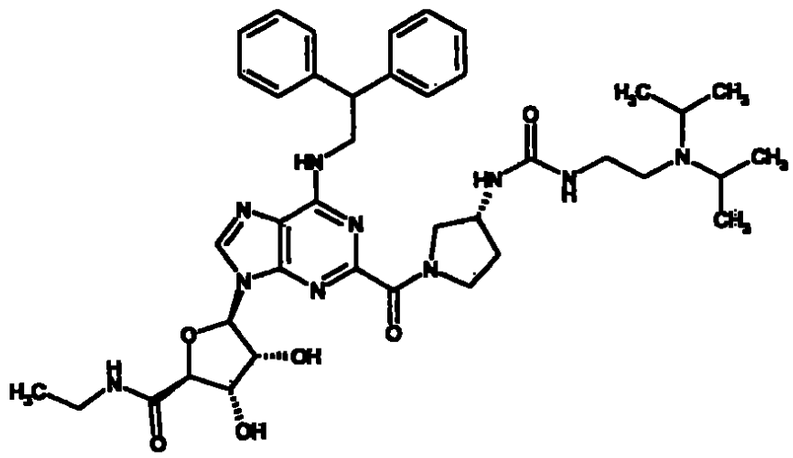
23	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.30-7.10 (10H, m), 6.10 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.50-4.25 (7H, m), 4.05 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.60-3.10 (8H, m), 2.60 (2H, m), 2.15 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.10-1.00 (15H, m).	[MH⁺] 771
24	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.40-7.10 (15H, m), 6.70 (1H, m), 6.10 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.50-4.30 (4H, m), 3.80 (1H, m), 3.60-3.20 (7H, m), 2.30 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.05 (3H, t).	[MH⁺] 735
25	(CD_3OD) δ : 8.20 (1H, s), 7.30-7.10 (15H, m), 5.95 (1H, m), 4.70-4.40 (4H, m), 4.30-4.20 (4H, m), 3.80 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.30-3.00 (4H, m), 2.00-1.80 (2H, m), 2.40 (2H, m), 1.10 (3H, t).	[M-H⁺] 746
26	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 7.40-7.10 (15H, m), 6.10 (1H, m), 4.60-4.20 (7H, m), 3.70 (1H, m), 3.50-3.20 (6H, m), 2.80 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.00 (3H, t).	[M-H⁺] 746

203
200

27	(CD_3OD) δ : 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.35-7.20 (8H, m), 7.10 (2H, m), 6.80 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.05 (1H, m), 4.60-4.15 (8H, m), 3.80-3.65 (2H, m), 3.50-3.20 (4H, m), 2.85 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.00 (3H, t).	[M-H⁺] 802

EJEMPLO 28

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-({(3*R*)-3-[({[2-(Diisopropilamino)etil]-amino}carbonil)amino]pirrolidinil}-carbonil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purin-9-il}-*N*-etil-3,4-dihidroxi-tetrahidro-2-furanocarboxamida



Una solución de ácido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxílico (Preparación 39) (200 mg, 0,37 milimoles), *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-*N'*-[(3*R*)-pirrolidinil]urea (Preparación 44) (106 mg, 0,41 milimoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (79 mg, 0,41 milimoles) y 1-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,037 milimoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante catorce horas. Se añadió agua (1 ml) y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (2 x 1 ml) y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:1, en volumen) que cambiaba hasta diclorometa-

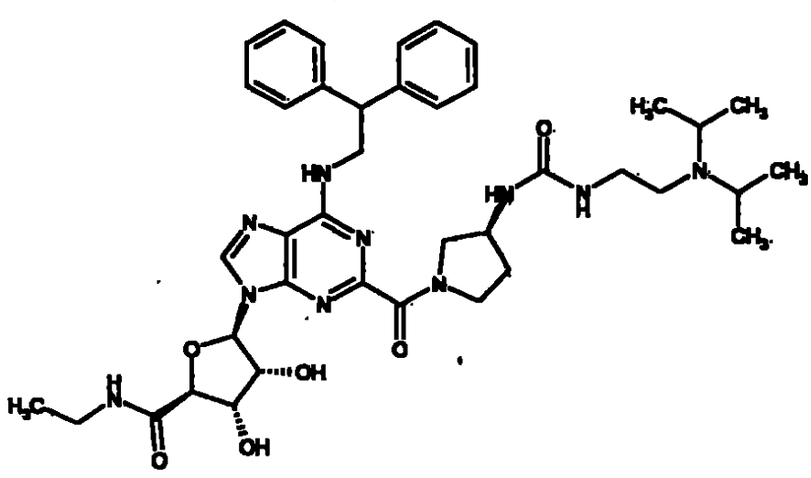
no:metanol:amoniaco acuoso concentrado (80:20:1, en volumen). Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto diana como un sólido blanco (0,1 g, 35%).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 5,95 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,45 (2H, m), 4,30-4,10 (4H, m), 3,70-3,40 (4H, m), 3,30-3,00 (7H, m), 2,50 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,10-0,90 (15H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 771.

EJEMPLO 29

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-({(3*S*)-3-[({[2-(Diisopropilamino)etil]-amino}carbonil)amino]pirrolidinil}-carbonil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purin-9-il}-*N*-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida



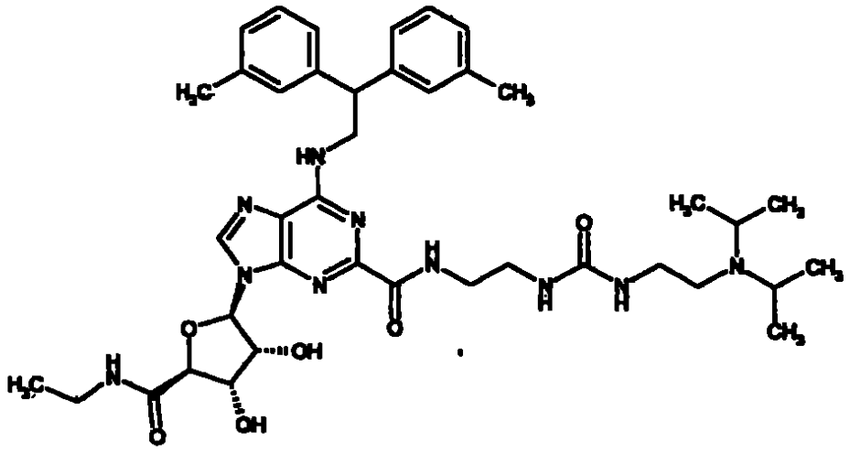
Preparada a partir de ácido 6-[(2,2-difeniletil)-amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxílico (Preparación 39) y *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-*N*'-[(3*S*)-pirrolidinil]urea (Preparación 45) por el mismo método del Ejemplo 28. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s); 7,30-7,10 (10H, m), 5,95 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,45 (2H, m), 4,30-4,10 (4H, m), 3,80-3,60 (4H, m), 3,10-2,90 (7H, m), 2,55 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,30 (2H, m), 1,85 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,10-0,90 (15H, m).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 769.

EJEMPLO 30

6-{[2,2-Bis(3-metilfenil)etil]amino}-*N*-{2-[({[2-(diisopropilamino)etil]amino}carbonil)-amino]etil}-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida



Una solución de benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-metilfenil)etil]amino}-2-yodo-9*H*-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 48) (200 mg, 0,24 milimoles), *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[2-(diisopropilamino)etil]urea (Preparación 52) (270 mg, 1,18 milimoles) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio(0) (27 mg, 0,024 milimoles) y THF (5 ml) se carboniló a 60°C y 345 KPa bajo una atmósfera de monóxido de carbono durante catorce horas. El análisis por TLC mostró el producto deseado junto con material parcialmente desprotegido. Para conseguir la eliminación completa

892
204

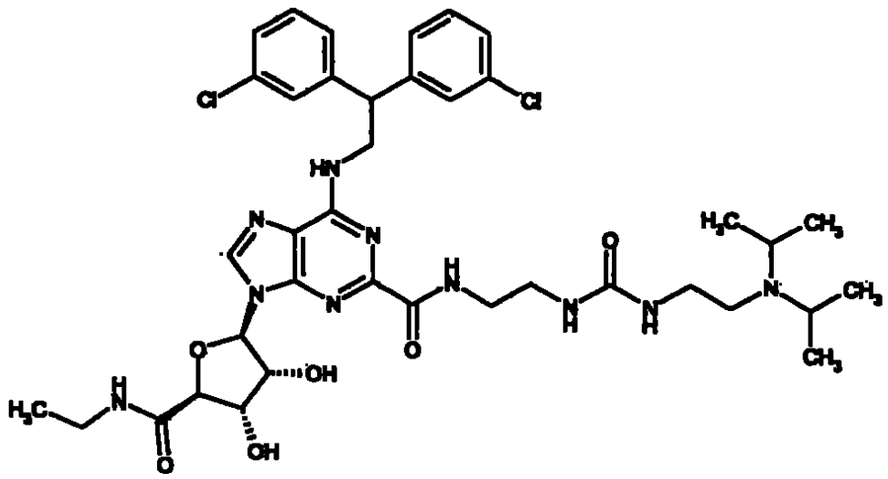
de los grupos protectores benzoato, se evaporó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en metanol (10 ml), se añadió carbonato de sodio (10 mg) y la mezcla se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 2cuatro horas. Se evaporó de nuevo el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol (90:10, en volumen) que cambiaba a diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:1, en volumen). Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para producir el compuesto diana como un sólido blanco, (0,11 g, 61%).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, s), 7,20-7,10 (6H, m), 6,95 (2H, m), 6,10 (1H, m), 4,45-4,35 (4H, m), 3,55-3,00 (10H, m), 2,55 (2H, m), 2,30 (6H, s), 1,10-0,90 (15H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 773.

EJEMPLO 31

6-{[2,2-Bis(3-clorofenil)etil]amino}-*N*-{2-[({[2-(diisopropilamino)etil]amino}carbonil)-amino]-etil}-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida



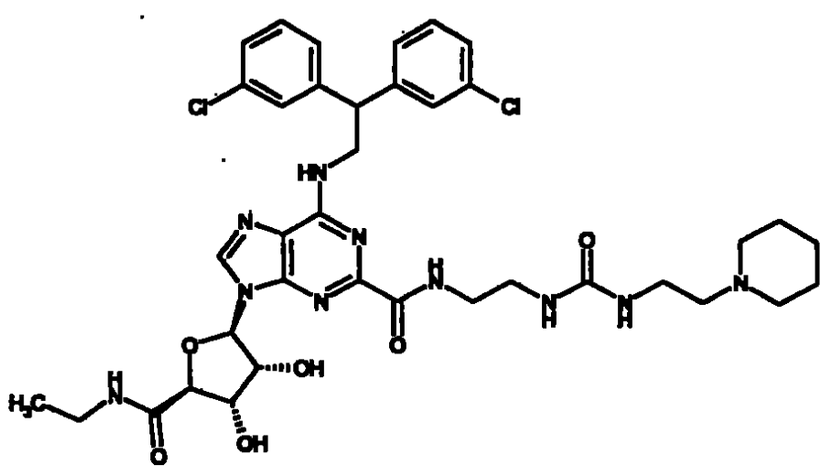
Preparada a partir de benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-clorofenil)etil]amino}-2-yodo-9*H*-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 49) y *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[2-(diisopropilamino)etil]urea (Preparación 52) por un método similar al Ejemplo 30. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, s), 7,45-7,15 (6H, m), 6,10 (1H, m), 4,50-4,40 (4H, m), 3,60-3,20 (6H, m), 3,05 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,45 (2H, m), 1,05 (3H, t), 0,90 (12H, d).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 815.

EJEMPLO 32

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



Preparada a partir de benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-clorofenil)etil]amino}-2-yodo-9*H*-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 49) y *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[2-(1-

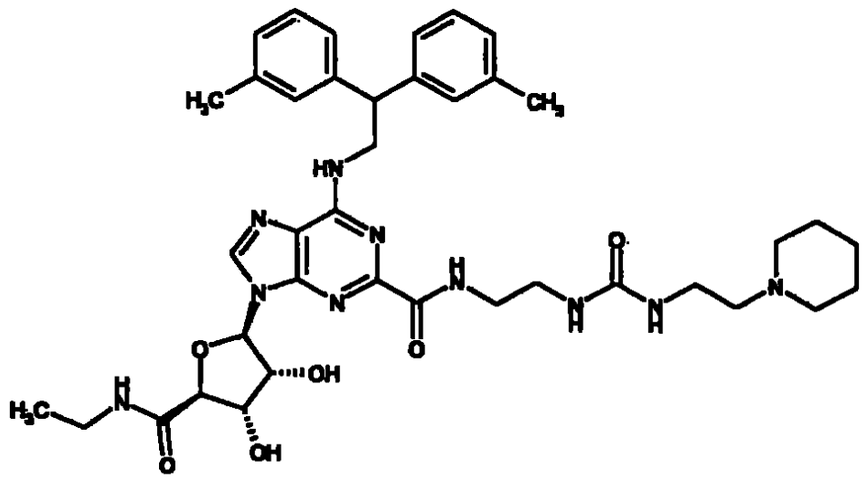
piperidinil)etil]urea (Preparación 53) por un método similar al Ejemplo 30. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, br s), 7,45-7,10 (8H, m), 6,10 (1H, d), 4,50-4,35 (4H, m), 3,55-3,20 (8H, m), 2,80-2,60 (6H, m), 1,70-1,40 (6H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^-$] 797.

EJEMPLO 33

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



Preparada a partir de benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-metilfenil)etil]amino}-2-yodo-9*H*-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 48) y *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[2-(1-piperidinil)etil]urea (Preparación 53) por un método similar al Ejemplo 30. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

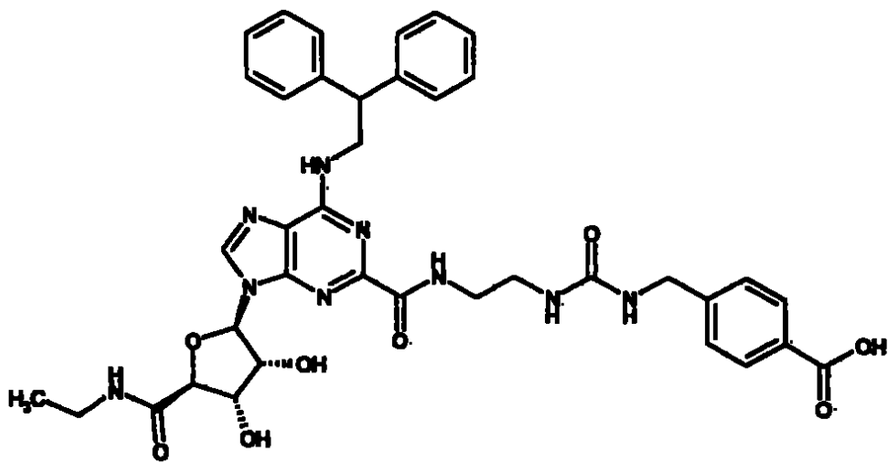
240
207

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, br s), 7,20-7,10 (6H, m), 6,95 (2H, m), 6,10 (1H, d), 4,45-4,30 (4H, m), 3,55-3,20 (8H, m), 2,80-2,60 (6H, m), 2,20 (6H, s), 1,70-1,40 (6H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 758.

EJEMPLO 34

Acido 4-[({[(2-{[(6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purin-2-il)carbonil]amino}etil)amino]-carbonil}-amino)metil]benzoico



Una solución de 4-[({[(2-{[(6-[(2,2-difeniletil)-amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purin-2-il)carbonil]-amino}etil)amino]carbonil}amino)metil]benzoato de bencilo (Preparación 55) (150 mg, 0,18 milimoles) en etanol (10 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente con paladio al 10% p/p sobre carbono (30 mg) durante 28 horas a 414 KPa . Se eliminó el catalizador por filtración a través de Arbocel (marca comercial) y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (26 mg).

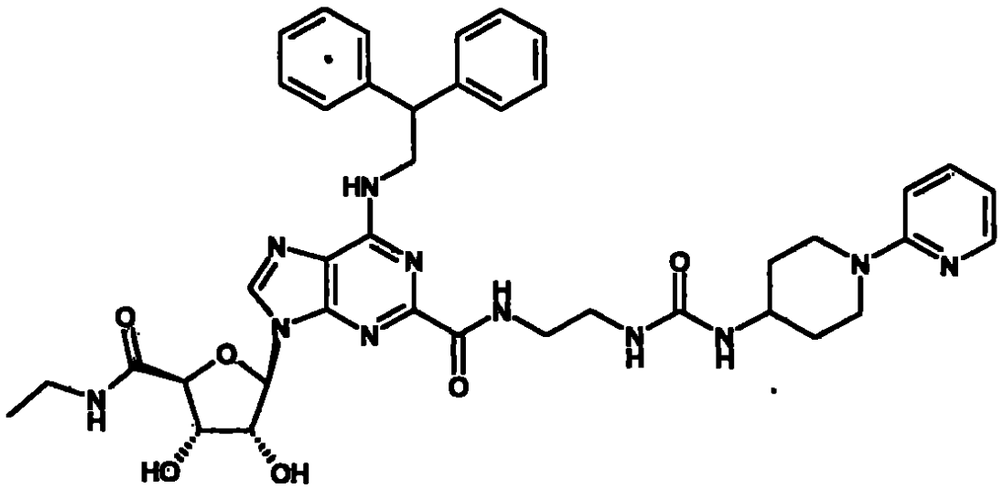
211
208

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, s), 7,80 (2H, d), 7,40 (4H, m), 7,25 (6H, m), 7,15 (2H, m), 6,10 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,50-4,30 (5H, m), 3,60-3,40 (4H, m), 3,40-3,20 (2H, m), 1,05 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 750.

EJEMPLO 35

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



A una solución de 9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(etilamino)-carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-*N*-{2-[({[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]etil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 71) (20,9 g, 0,0255 moles) en etanol absoluto (200 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso (76,5 ml de una solución 1 *M*, 0,0765 moles) y la solución resultante se calentó a 60-65°C durante 2cuatro horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se añadió cuidadosamente solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La mezcla resultante se concentró luego a vacío y la mezcla acuosa se extrajo después con acetato de

etilo (200 ml) y a continuación con diclorometano (200 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, lo que causó la deposición de una goma que se redisolvió por adición de diclorometano (100 ml) y metanol (20 ml). La solución de color violeta resultante se concentró luego a vacío para dar el producto bruto como una espuma de color púrpura (20,86 g) que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (600 g) eluyendo con un gradiente de 6% v/v de metanol en diclorometano que cambiaba hasta 8% v/v de metanol en diclorometano, que cambiaba posteriormente a 10% v/v de metanol en dicloroetano, y que cambiaba por último a 15% v/v de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título en varias fracciones de pureza variable. La fracción principal (11,4 g) se disolvió en diclorometano (264 ml) y se filtró para eliminar la materia insoluble. A esta solución se añadió éter dietílico (112 ml) y la mezcla turbia resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se recogieron luego los sólidos por filtración y se secaron a vacío. Este material se trituró después utilizando un mortero con mano y se secó ulteriormente a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (9,9 g) como un polvo incoloro fino.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 778.

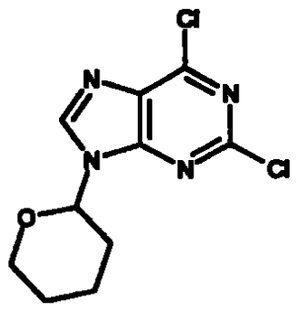
^{1}H-NMR (600 MHz, d_6-DMSO, 30°C) δ: 8,80 (0,8H, br t), 8,67 (0,2H, br s), 8,53 (0,2H, br s), 8,48 (0,8H, s), 8,28 (1H, t), 8,10-8,02 (1,8H, m), 7,84 (0,2H, br s), 7,50-7,30 (5H, m), 7,26 (4H, t), 7,14 (2H, t), 6,75 (1H, d), 6,56 (1H, dd(, 6,11-5,82 (3H, m), 5,65 (1H, d), 5,57 (0,2H, br s), 5,53 (0,8H, d), 4,72 (0,2H, br s), 4,68-4,50 ((2,2H, m), 4,36-4,21 (2,8H, m), 4,17 (0,8H, br s), 4,04 (2H, br d), 3,67-3,55 (1H, m), 3,40-3,10 (6H, m) (parcialmente oscurecido por el pico de agua)), 2,91 (0,4H, br s), 2,81 (1,6H, br t), 1,74 (2H, br d), 1,30-1,16 (2H, m), 0,98 (3H, t).

La adquisición del espectro ^{1}H-NMR a 70°C da como resultado la desaparición de señales atribuibles a la observación de más de un conformador a 30°C.

Las Preparaciones siguientes describen la preparación de ciertos compuestos intermedios utilizados en los ejemplos anteriores.

PREPARACION 1

2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

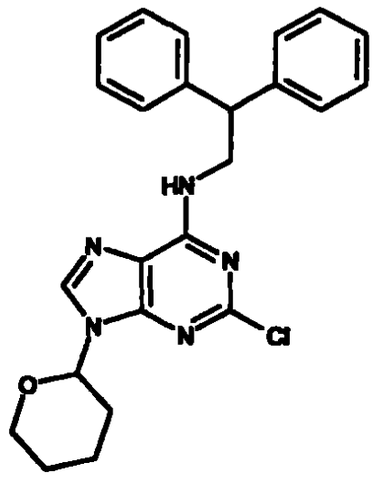


Se disolvieron 2,6-dicloro-9*H*-purina (20 g, 0,11 moles) y ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (0,2 g) en acetato de etilo (300 ml), se calentó la mezcla a 50°C y se añadió lentamente una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (12,6 ml, 0,14 moles) en acetato de etilo (50 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el pH de la solución se ajustó a 7 por adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con pentano (2 veces) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco ligeramente impuro (30,9 g).

^{1}H-NMR (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).

PREPARACION 2

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



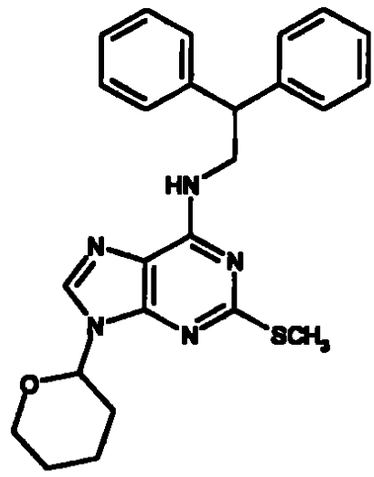
Una solución de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina (Preparación 1) (30,9 g, 0,11 moles) en alcohol isopropílico (600 ml) se trató con *N*-etil-*N*-isopropil-2-propanamina (47,5 ml, 0,27 moles) y 2,2-difeniletilamina (24,8 g, 0,13 moles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con acetato de etilo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de acetato de etilo:hexano (40:60, en volumen) que cambiaba gradualmente a acetato de etilo:hexano (60:40, en volumen) para proporcionar el compuesto como una espuma (49,7 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

245
212

PREPARACION 3

N-(2,2-Difeniletil)-2-(metilsulfanil)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



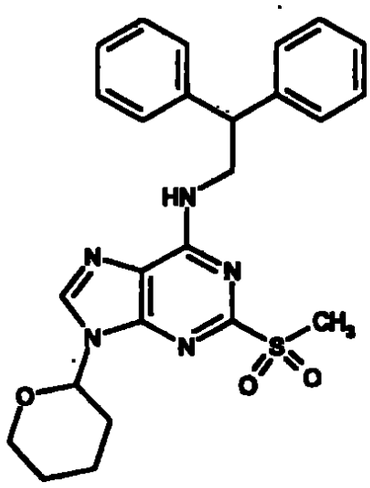
Una solución de 2-cloro-*N*-(2,2-difeniletil)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (Preparación 2) (49,7 g, 0,11 moles) en N,N-dimetilformamida seca (200 ml) se trató con tiometóxido de sodio (10 g, 0,14 moles) y la mezcla resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 90 minutos. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 7dos horas y se calentó luego de nuevo a 100°C durante dos horas más. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (1000 ml). Se formó una suspensión que se extrajo con éter dietílico (2 veces). Las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con éter dietílico, seguido por pentano para proporcionar el compuesto del título como una espuma (48,9 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,80 (1H, s); 7,20-7,10 (10H, m), 5,70-5,55 (2H, d), 4,40-4,20 (3H, m), 4,20-4,05 (1H,

m), 3,80-3,85 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,15-1,90 (3H, m), 1,90-1,60 (3H, m).

PREPARACION 4

N-(2,2-Difeniletil)-2-(metilsulfonil)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina



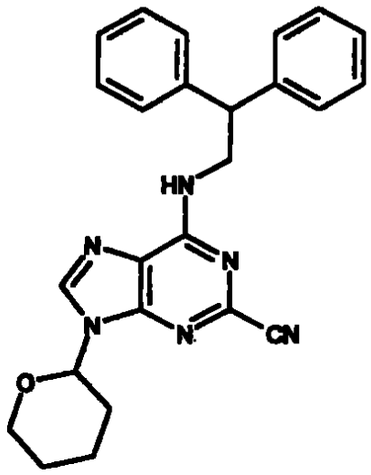
Se añadió gota a gota una solución de Oxona (marca comercial) (peroximonosulfato de potasio) (44 g, 71,7 milimoles) en agua (200 ml) durante dos horas a una solución de *N*-(2,2-difeniletil)-2-(metilsulfanil)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (Preparación 3) (25 g, 56,2 milimoles) e hidrogenocarbonato de sodio (20 g, 238 milimoles) en acetona (1000 ml) y agua (250 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2cuatro horas, se filtró y el residuo se lavó con acetona. Se eliminó la acetona del filtrado a presión reducida y el residuo acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo y luego con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y pentano y se secó luego

para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,32 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (1H, s), 7,35-7,15 (10H, m), 6,05-5,95 (1H, br s), 5,75 (1H, d), 4,40-4,35 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, br s), 4,15-4,05 (1H, m), 3,75 (1H, t), 3,30 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 2,05-1,98 (1H, m), 1,98-1,80 (1H, m), 1,80-1,60 (3H, m).

PREPARACION 5

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



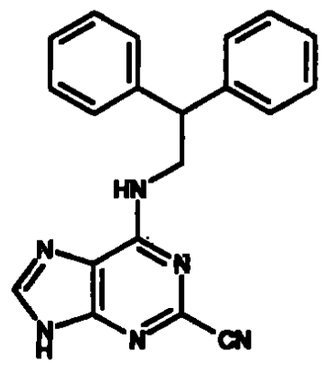
Una solución de *N*-(2,2-difeniletil)-2-(metilsulfonil)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (Preparación 4) (20,1 g, 42,1 milimoles) en N,N-dimetilformamida seca (100 ml) se trató con cianuro de potasio (5,5 g, 84,6 milimoles) y la mezcla se calentó a 120°C durante 2cuatro horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua (1000 ml) y se continuó la agitación durante una hora más. El sólido resultante se filtró y se lavó varias veces con agua. Se disolvió luego el sólido en diclorometano y la solución se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se

destiló azeotrópicamente con éter dietílico (dos veces) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (17 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

PREPARACION 6

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



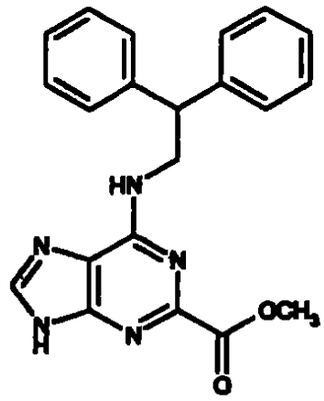
Una solución de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 5) (17 g, 40,1 milimoles)n en etanol (850 ml) se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en etanol y se eliminó de nuevo el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y pentano, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (13,6 g).

^{1}H 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 (termopulverización): m/z [MH^+] 341.

PREPARACION 7

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo



Una solución de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carbonitrilo (Preparación 6) (5,0 g, 14,7 milimoles) y metóxido de sodio (4,0 g, 74,1 milimoles) en metanol (300 ml) se calentó a reflujo durante 2cuatro horas. Se añadieron cantidades adicionales de metóxido de sodio (2,0 g, 37 milimoles) y metanol (100 ml) y se continuó el calentamiento durante 2cuatro horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (375 ml), se añadió ácido clorhídrico acuoso 2N (125 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2cuatro horas. Se eliminó el THF a presión reducida y la suspensión se basificó a pH 7 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y el sólido blanco constituido principalmente por el producto deseado se filtró, se lavó con un poco de agua y acetato de etilo y se secó. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol (90:10, en volumen) que cambiaba gradualmente hasta diclorometano:metanol (75:25, en volumen) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco,

820
217

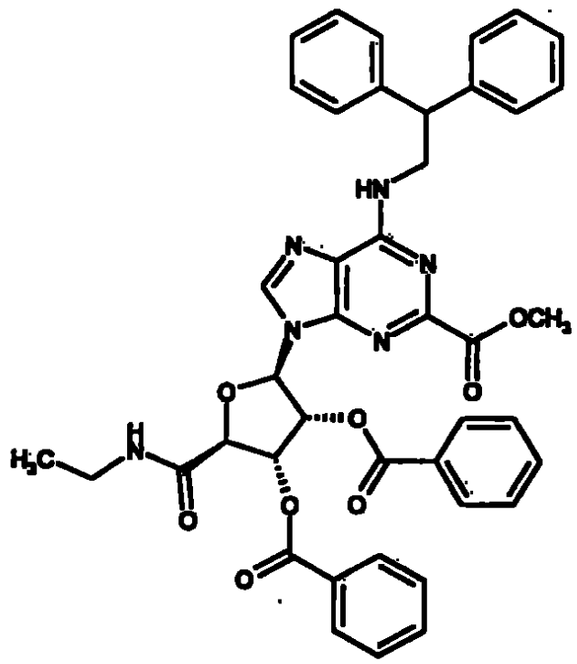
1,25 g (25%). La evaporación del filtrado de acetato de etilo proporcionó 2,6 g del material de partida.

^{1}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 (termopulverización): m/z [MH^+] 375.

PREPARACION 8

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



Una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 7) (440 mg, 1,18 milimoles) en 1,1,1-tricloroetano (25 ml) se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,7 ml, 6,95 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con una solución de benzoato de (2S,3S,4R,5R)- y (2S,3S,4R,5S)-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-

221
218

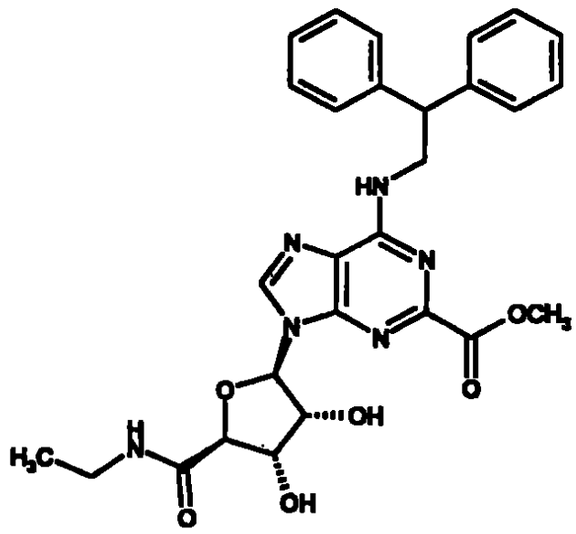
[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo (Preparación 14) (620 mg, 1,4 milimoles) en tolueno anhidro (25 ml) y luego con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,26 ml, 1,42 milimoles). La solución resultante se calentó a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo en gradiente con diclorometano:acetato de etilo (5:1, en volumen) y luego con diclorometano:acetato de etilo (1:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como una espuma (450 mg, 60%).

^{1}H NMR (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), 4,0 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,35 (1H, m), 1,15 (3H, t).

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

PREPARACION 9

6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo



Una solución de 9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-bis(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 8) (3,4 g, 4,5 milimoles) y carbonato de sodio (50 mg) en metanol seco (60 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano:metanol (95:5, en volumen, 60 ml). Las sales inorgánicas se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, (2,4 g, 98%).

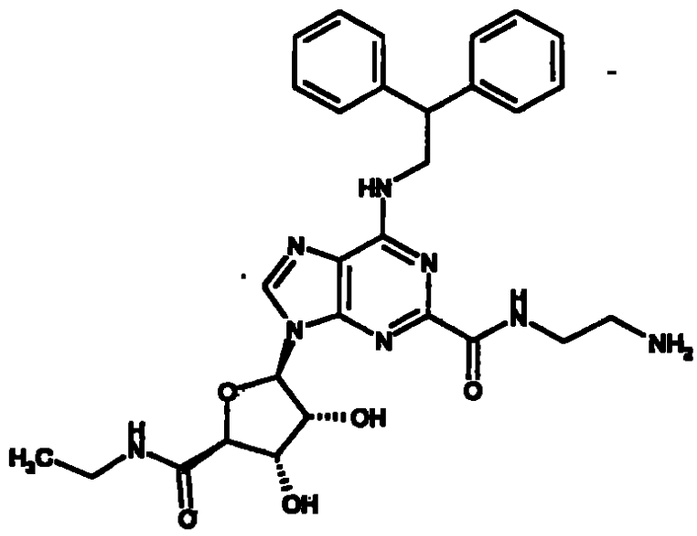
^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,60 (1H, m), 8,15 (2H, br s), 7,40-7,15 (10H, m), 6,00 (1H, br m), 5,60 (1H, br s), 5,50 (1H, br s), 4,60-4,40 (3H, m), 4,30 (1H, s), 4,10-4,05 (2H, m), 4,00-3,80 (3H, m), 3,20 (2H, m), 1,00 (3H, t).

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

PREPARACION 10

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

223
220



Una mezcla de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (1,1 g, 2 milimoles) y 1,2—etilenodiamina (1,1 g, 18,3 milimoles) se calentó a 105°C durante 2,5 horas. La mezcla se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (85:15:1,5, en volumen). Después de la evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (0,99 g, 86%).

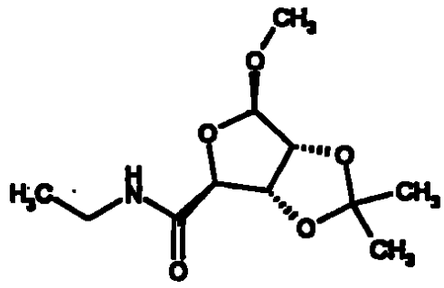
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,75 (1H, br s), 8,60 (1H, br s), 7,50 (1H, br s), 7,40-7,20 (10H, m), 6,90 (1H, d), 6,10 (1H, br s), 5,05 (1H, s), 4,55 (1H, s), 4,45-4,20 (4H, m), 3,50-3,35 (4H, m), 2,95 (2H, t), 1,25 (3H, t).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 575.

PREPARACION 11

(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-*N*—etil-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxamida

224
221



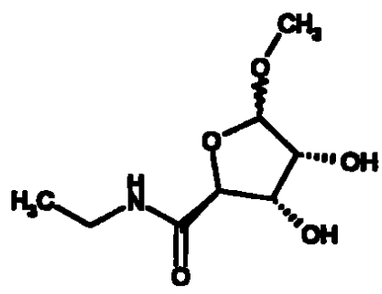
Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (14,0 ml, 160 milimoles) a una solución agitada de ácido (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico (J. Amer. Chem. Soc., 80, 5168-5173 (1958)) (23,30 g, 107 milimoles) en diclorometano anhidro (120 ml) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante tres horas hasta que hubo cesado el desprendimiento de gas. El análisis por TLC demostró que quedaba todavía algo del material de partida, por lo que se añadió una nueva cantidad de N,N-dimetilformamida (2 gotas) y se continuó la agitación durante una hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano anhidro (2 veces). El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (200 ml) y la solución se trató gota a gota con etilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano, 140 ml, 280 milimoles). Esta solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió éter dietílico (250 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se filtró la mezcla 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 en gradiente de diclorometano que cambiaba gradualmente a diclorometano:acetato de etilo (44:66, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (24,70 g).

222

^{1}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 (termopulverización): m/z [MH^+] 246.

PREPARACION 12

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)- y (2S,3S,4R,5S)-*N*-etil-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidro-2-furanocarboxamida

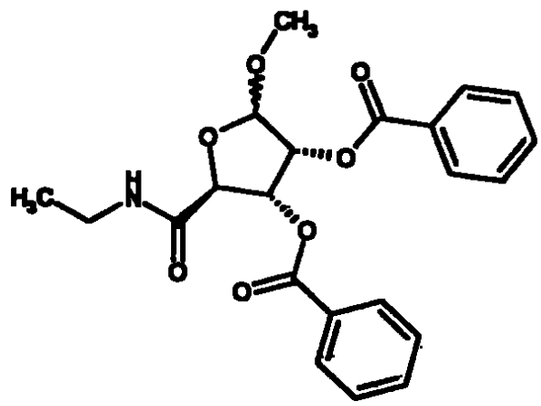


Una solución de (3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*)-*N*-etil-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxamida (Preparación 11) (24,60 g, 100 milimoles) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (2,50 g, 10 milimoles) en metanol (500 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. El análisis NMR demostró que quedaba todavía algo del material de partida, por lo que se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml) y se calentó a reflujo durante 8 horas. El análisis NMR demostró que quedaba todavía algo de material de partida, por lo que se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en metanol (500 ml) y se continuó el calentamiento a reflujo durante 2cuatro horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 veces) para proporcionar el compuesto del título como un aceite y como una mezcla de anómeros α y β (20,50 g).

^{1}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).

PREPARACION 13

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



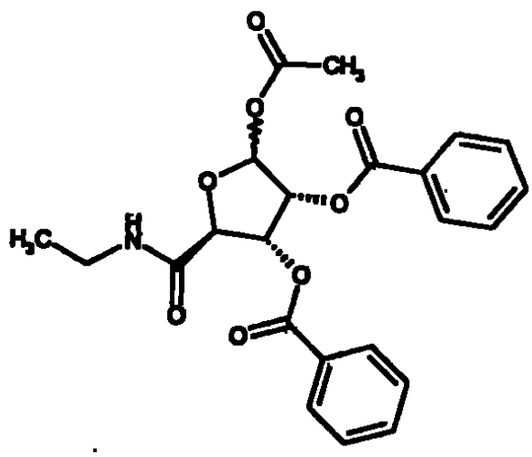
Una solución de cloruro de benzoilo (30,0 ml, 259 milimoles) en diclorometano (100 ml) se añadió lentamente a una solución de (2*S*,3*S*,4R,5R)- y (2S,3S,4R,5S)-*N*-etil-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidro-2-furanocarboxamida (Preparación 12) (20,50 g, 100 milimoles) y piridina (33,0 ml, 409 milimoles) en diclorometano (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico y ácido clorhídrico acuoso (1 M, 300 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Se reunieron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:éter

dietílico (95:5, en volumen) que cambiaba gradualmente a diclorometano:éter dietílico (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto de título como un aceite y como una mezcla de anómeros α y β (37,0 g).

^{1}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), 7,25-7,66 (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).

PREPARACION 14

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

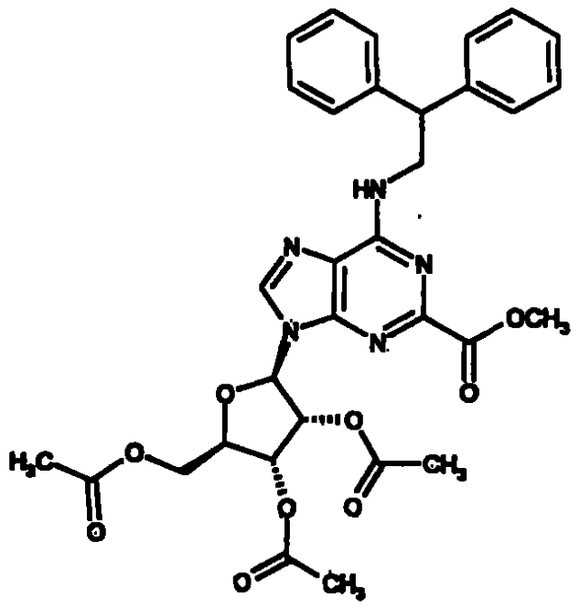


Una solución de benzoato de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)- y (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]-5-metoxitetrahidro-3-furanilo (Preparación 13) (37,0 g, 89,6 milimoles) en una mezcla de ácido acético (330 ml, 5,77 moles) y anhídrido acético (67 ml, 709 milimoles) se enfrió a -10°C y se trató luego gota a gota con ácido clorhídrico acuoso (12 N, 7,0 ml, 132 milimoles). La mezcla se agitó durante 18 horas, en cuyo transcurso se dejó que se calentara a la temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla a 0°C, se añadió lentamente agua (1000 ml) a la mezcla y se extrajo luego la misma con acetato de etilo (3 x 500 ml). Se reunieron las capas orgánicas, se lavaron sucesiva-

mente con agua, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera, se secaron luego sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducido. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y eluyendo con un sistema en gradiente de éter dietílico:pentano (66:44, en volumen) que cambiaba gradualmente hasta éter dietílico. El residuo se purificó ulteriormente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:éter dietílico (95:5, en volumen) que cambiaba gradualmente a diclorometano:éter dietílico (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de anómeros α y β (15,40 g). ^{1}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), 7,24-7,65 (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).

PREPARACION 15

9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(Acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]-tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo



Una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 7) (1,5 g, 4,02 milimoles) en 1,1,1-tricloroetano (40 ml) se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (4,8 ml, 19,6 milimoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante dos horas. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en tolueno anhidro (40 ml) y se añadieron 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa (1,65 g, 5,19 milimoles) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,98 ml, 5,43 milimoles). La solución resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante tres horas. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando elución en gradiente con acetato de etilo:pentano (70:30, en volumen), luego acetato de etilo:pentano (80:20, en volumen) y por último acetato de

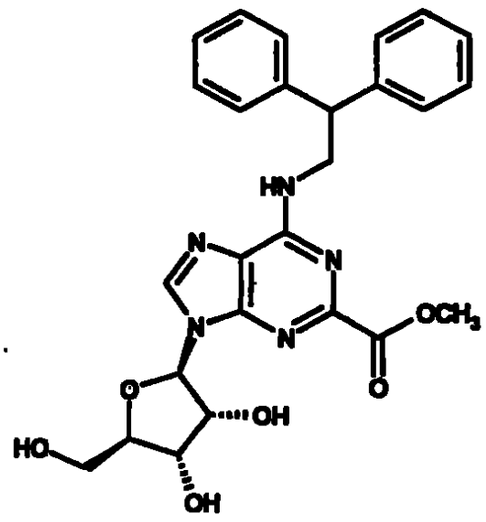
etilo para proporcionar el compuesto del título como una espuma (2,05 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (1H, br s), 7,35-7,20 (11H, m), 6,25 (1H, m), 5,85-5,70 (3H, m), 4,50-4,30 (5H, m), 4,00 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,05 (3H, s).

LRMS (termopulverización): m/z [MNa^+] 655.

PREPARACION 16

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo



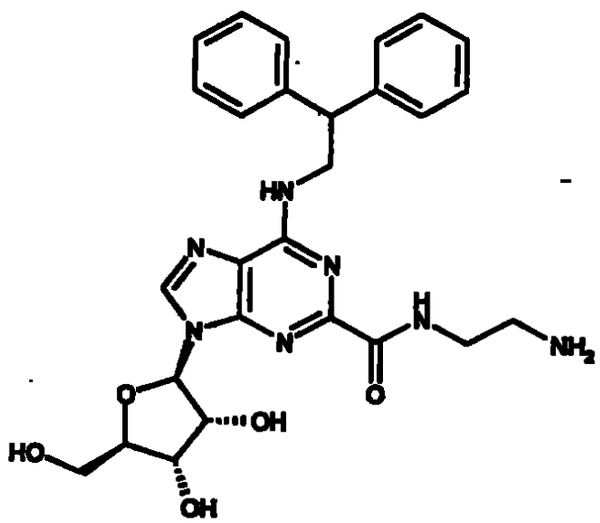
Una solución de 9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]-tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difenil-etil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 15) (2,0 g, 3,17 milimoles), carbonato de sodio (35 mg) y metanol seco (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una elución en gradiente con diclorometano:metanol (94:6, en volumen) y luego dicloroetano:metanol (92,8, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1,5 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,80 (1H, br s), 7,35-7,20 (10H, m), 5,95 (1H, br s), 5,75 (2H, m), 5,10 (1H, m), 4,90 (1H, br s), 4,40 (3H, m), 4,30 (1H, s), 4,15 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,80-3,70 (4H, m); 3,15 (1H, s).

LRMS (termopulverización): m/z [MNa^+] 528

PREPARACION 17

N-(2-aminoetil)-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxamida



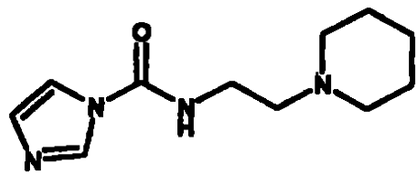
Una mezcla de 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)]-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)-amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 16) (0,52 g, 1,03 milimoles) y 1,2-etilenodiamina (0,6 g, 10 milimoles) se calentó a 105°C durante tres horas. La mezcla se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (85:15:1,5, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (0,43 g, 78%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (1H, s); 7,30-7,15 (12H, m), 5,85 (1H, d), 4,70 (1H, t), 4,40-4,30 (2H, m), 4,30-4,10 (3H, m), 3,95-3,85 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 2,80 (2H, m).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 534.

PREPARACION 18

N-[2-(1-Piperidinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida

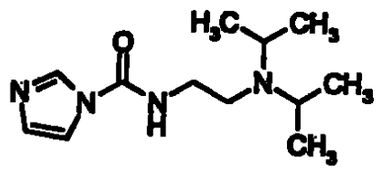


Se añadió 2-(1-piperidinil)etilamina (1,28 g, 10 milimoles) a una solución agitada de N,N'-carbonil-diimidazol (1,62 g, 10 milimoles) en THF (25 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con salmuera (30 ml) y se secó (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s); 7,35 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,80 (1H, br s), 3,45 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,50-2,30 (4H, m), 1,60-1,40 (6H, m).

PREPARACION 19

N-[2-(Diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida

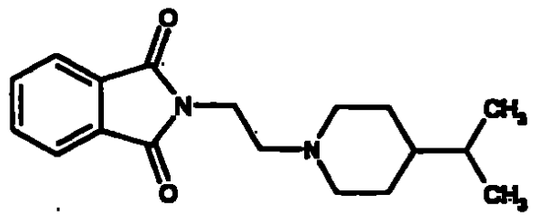


Se añadió N^1,N^1-diisopropil-1,2-etanodiamina (1 g, 6,94 milimoles) a una solución agitada de N,N'-carbonildiimidazol (1,12 g, 6,94 milimoles) en diclorometano (50 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (60 ml), se secó (sulfato de magnesio anhidro) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto dio el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,65 (1H, br s), 3,40-3,35 (2H, m), 3,10-3,00 (2H, m), 2,75-2,70 (2H, m), 1,05-1,00 (6H, m).

PREPARACION 20

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



Una solución de 4-isopropilpiperidina (3,3 g, 20,2 milimoles), N-(2-bromoetil)ftalimida (5,4 g, 21,3 milimoles), carbonato de potasio (5,9 g, 45,4 milimoles) y acetonitrilo (100 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas, después de lo cual se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con una nueva cantidad de acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en

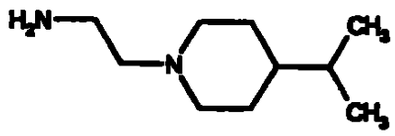
columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano que cambiaba a diclorometano:éter dietílico (50:50, en volumen) cambiando hasta éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (3,3 g).

^{1}H-NMR (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 (termopulverización): m/z [MH^+] 301

PREPARACION 21

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



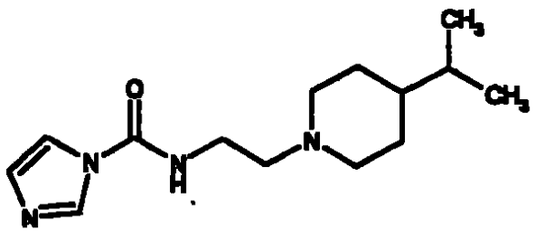
Una solución de 2-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (Preparación 20) (3,2 g, 10,6 milimoles) en una solución al 33% p/p de metilamina en etanol (60 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió una nueva cantidad de 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. Se lavó éste con diclorometano (100 ml). Se evaporó el filtrado a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:solución acuosa de amoniaco 0,88 (90:10:1, en volumen) para dar un aceite incoloro. La destilación bulbo a bulbo (150-160°C, 4 kPa) dio el compuesto del título (1,0 g, 55%).

^{1}H-NMR (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 (termopulverización): m/z [MH^+] 171.

PREPARACION 22

N-{2-(4-Isopropil-1-piperidinil)etil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida

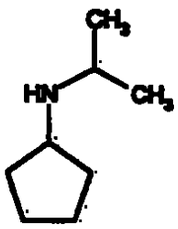


Preparada a partir de 2-(4-isopropil-1-piperidinil)-etilamina (Preparación 21) y N,N'-carbonil-diimidazol por un procedimiento similar a la Preparación 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,80 (1H, br s), 3,45 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,50-2,30 (4H, m), 1,60-1,40 (6H, m).

PREPARACION 23

N-Isopropilciclopentanamina



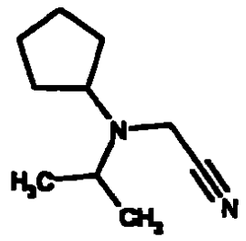
Se añadió catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio al 20% p/p sobre carbono) (1,5 g) a una solución de ciclopentilamina (15 ml, 0,21 moles) en acetona (200 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno gaseoso a 414 kPa (60 psi). Después de agitar durante 16

horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel (marca comercial) y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (15 ml) como un aceite fluido.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,20-3,10 (1H, m), 2,90-2,80 (1H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 1,75-1,45 (4H, m), 1,35-1,20 (2H, m), 1,10-1,00 (6H, m).

PREPARACION 24

[Ciclopentil(isopropil)amino]acetonitrilo

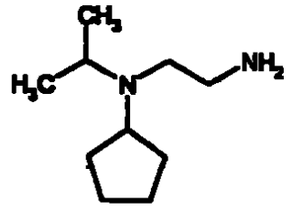


Se añadió hidroxiacetonitrilo (8,2 ml de una solución al 70% p/p en agua, 0,1 mol) a una solución de *N*-isopropilciclopentanamina (11,43 g, 0,09 moles) (Preparación 23) en etanol (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas, se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para dar el compuesto del título (14,1 g) como un aceite claro.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,60-3,50 (2H, s), 3,30-3,20 (2H, m), 2,00-1,85 (2H, m), 1,80-1,55 (4H, m), 1,45-1,30 (2H, m), 1,15-1,05 (6H, m).

PREPARACION 25

N^1-Ciclopentil-N^1-isopropil-1,2-etanodiamina



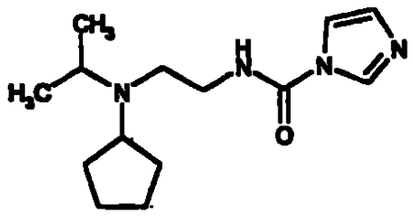
Se añadió hidruro de litio y aluminio (66 ml de una solución 1 molar en tetrahidrofurano, 0,066 moles) a una solución agitada de [ciclopentil(isopropil)amino]-acetonitrilo (10 g, 0,66 moles) (Preparación 24) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y se calentó luego a reflujo durante dos horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con 4,8 ml de una solución acuosa al 7,5% p/p de hidróxido de sodio, seguida por 7,4 ml de agua. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se suspendió con éter dietílico (200 ml) durante 30 minutos y se filtró luego. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (10,30 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,10-2,95 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,50-2,40 (2H, m), 1,80-1,45 (10H, m), 1,05-0,95 (6H, m).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 171.

PREPARACION 26

N-{2-[Ciclopentil(isopropil)amino]etil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida

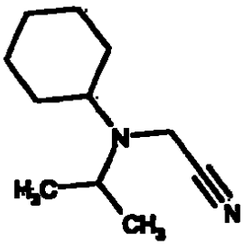


Preparada a partir de N^1-ciclopentil-N^1-isopropil-1,2-etanodiamina (Preparación 25) y N,N'-carbonil-diimidazol un método similar a la Preparación 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,80 (1H, br s), 3,45 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,50-2,30 (4H, m), 1,60-1,40 (6H, m).

PREPARACION 27

[Ciclohexil(isopropil)amino]acetonitrilo

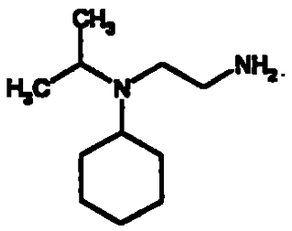


Preparado a partir de *N*-isopropilciclohexilamina e hidroxiacetonitrilo por un método similar a la Preparación 24.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,55 (2H, s), 3,20 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,85-1,70 (4H, m), 1,30-1,20 (4H, m), 1,10 (8H, m).

PREPARACION 28

N^1-Ciclohexil-N^1-isopropil-1,2-etanodiamina

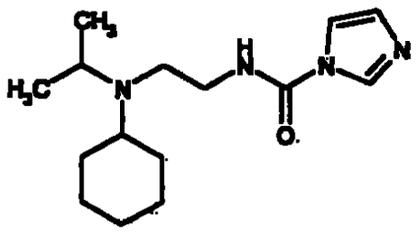


Preparada a partir de [ciclohexil(isopropil)amino]-acetonitrilo (Preparación 27) por un método similar a la Preparación 25.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,00 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,25-1,10 (4H, m), 1,05-0,90 (8H, m).

PREPARACION 29

N-{2-[Ciclohexil(isopropil)amino]etil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida

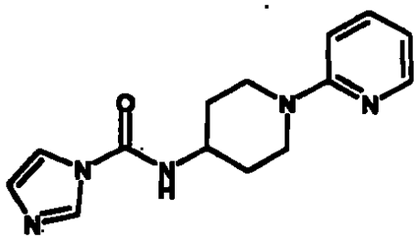


Preparada a partir de N^1-ciclohexil-N^1-isopropil-1,2-etanodiamina (Preparación 28) y N,N'—carbonil-diimidazol por un método similar a la Preparación 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,65 (1H, br s), 3,40 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,45 (1H, m), 1,80-1,60 (4H, m), 1,30-1,20 (4H, m), 1,10-1,00 (8H, m).

PREPARACION 30

N-[1-(2-Piridinil)-4-piperidinil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida

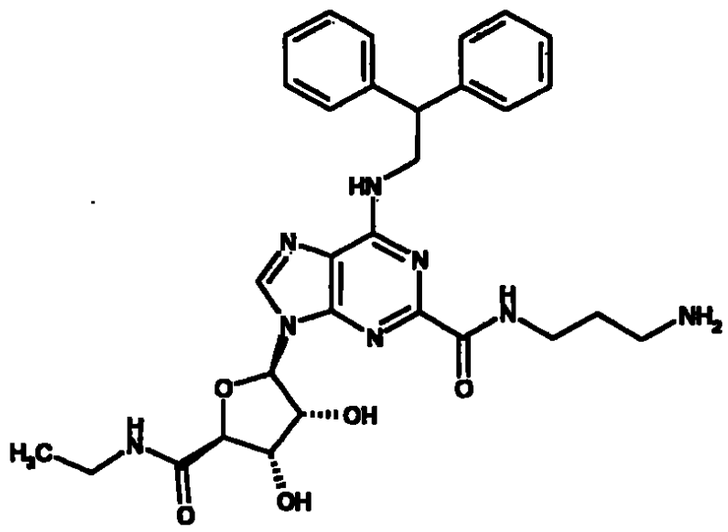


Preparada a partir de 1-(2-piridinil)-4-amino-piperidina (documento WO 99/65895) y N,N'-carbonil-diimidazol por un método similar a la Preparación 19.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,15 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,00 (1H, s), 6,65 (1H, m), 6,55 (1H, m), 5,90 (1H, d), 4,25 (2H, d), 4,05 (1H, m), 2,95 (2H, t), 2,10 (2H, d), 1,55 (2H, t).

PREPARACION 31

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



Una mezcla de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetra-

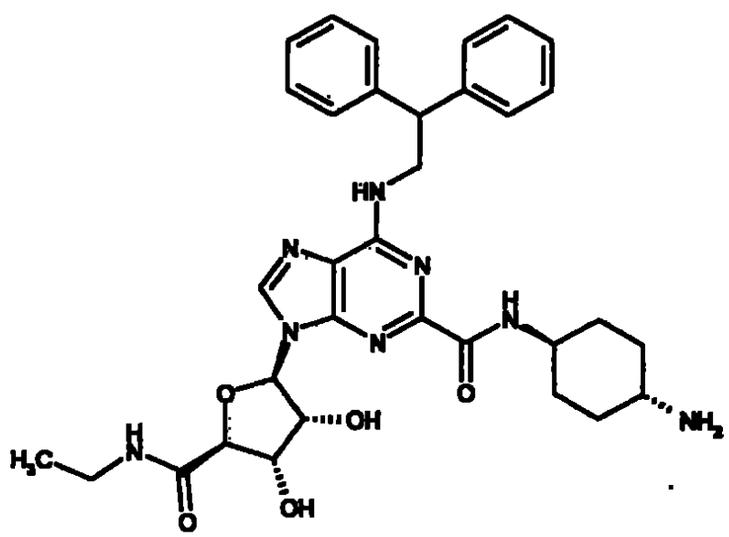
hidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (0,35 g, 0,64 milimoles) y 1,3-diaminopropano (0,45 g, 6,1 milimoles) se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoníaco acuoso concentrado (80:20:1,2, en volumen) que cambiaba a diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (88:12:2, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (0,22 g, 58%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,40 (1H, br s), 7,35-7,15 (10H, m), 6,30 (1H, m), 4,70-4,50 (3H, m), 4,40-4,20 (3H, m), 3,50 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,85 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,10 (3H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 590.

PREPARACION 32

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



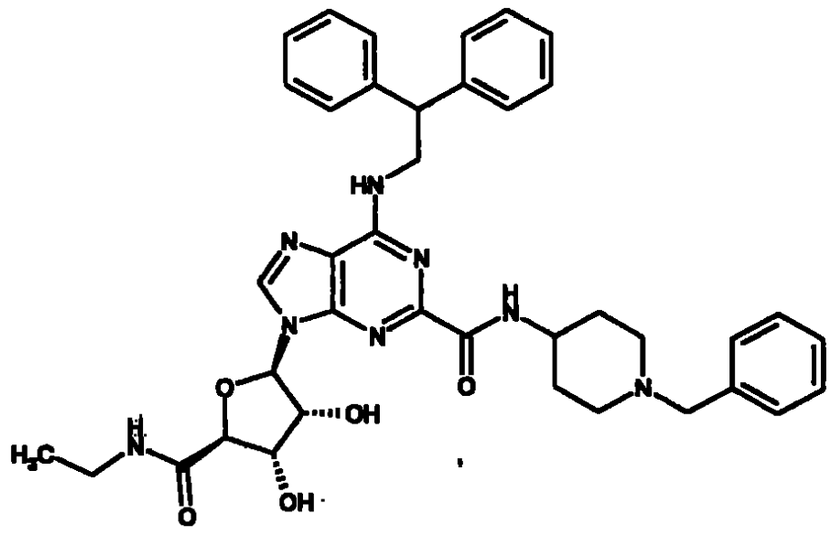
Una mezcla de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (0,35 g, 0,64 milimoles) y trans-1,4-diaminociclohexano (0,6 g, 6,14 milimoles) se calentó a 105°C durante 3 horas. Se disolvió la mezcla en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (80:20:1,2, en volumen) que cambiaba a diclorometano:etanol:amoniaco acuoso concentrado (88:12:2, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (0,32 g, 79%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,80 (1H, br s), 8,10 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,40-7,20 (10H, m), 7,00 (1H, m), 6,15 (1H, m), 5,15 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,40-4,20 (3H, m), 3,80 (1H, m), 3,40 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,40-1,20 (7H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 630.

PREPARACION 33

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



Una mezcla de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (1,0 g, 1,83 milimoles) y 1-bencil-4-piperidinilamina (2,4 ml, 11 milimoles) se calentó a 105°C durante cuatro horas. Se disolvió la mezcla en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol (98:2, en volumen) que cambiaba a diclorometano:metanol (95:5, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (1,0 g, 80%).

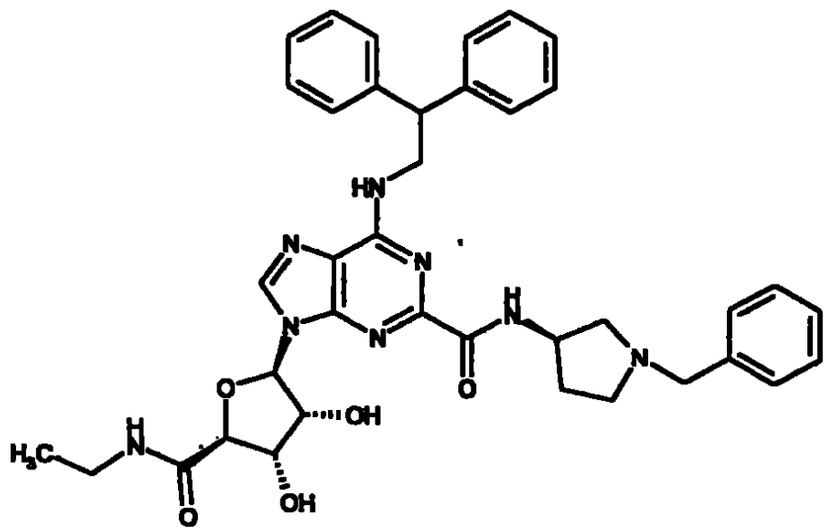
^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,45 (1H, br s), 8,30 (2H, m), 8,20 (1H, m), 7,40-7,10 (15H, m), 5,95 (1H, m), 5,60 (1H, m), 5,50 (1H, m), 4,60-4,50 (2H, m), 4,25 (1H, s), 4,20-4,10 (3H, m), 3,80 (1H, m), 3,40 (2H, m), 3,20 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,60 (2H, m), 0,90 (3H, m).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 703.

244
241

PREPARACION 34

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



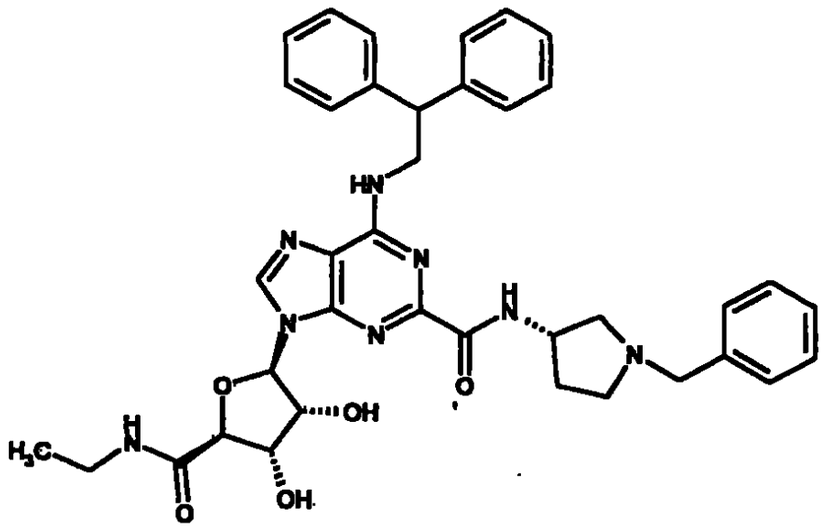
Preparada a partir de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) y (3*R*)-1-bencilpirrolidinilamina por un procedimiento similar a la Preparación 33. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, br s), 7,40-7,10 (15H, m), 6,10 (1H, m), 4,60-4,30 (7H, m), 3,60 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,90-2,60 (3H, m), 2,50-2,30 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,05 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 689.

PREPARACION 35

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



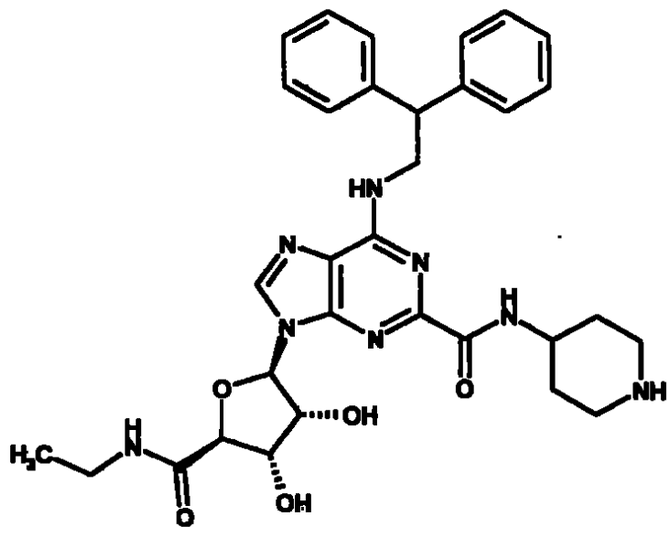
Preparada a partir de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) y (3*S*)-1-bencilpirrolidinilamina por un procedimiento similar a la Preparación 33. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,35 (1H, br s), 7,40-7,10 (15H, m), 6,05 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,60-4,30 (6H, m), 3,60 (2H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,50-2,30 (2H, m), 1,80 (1H, m), 0,95 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 689.

PREPARACION 36

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



Una solución de *N*-(1-metil-4-piperidinil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 33) (1,03 g, 1,47 milimoles), hidróxido de paladio(II) (0,9 g) y formiato de amonio (0,46 g, 7,3 milimoles) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el catalizador por filtración a través de Arbocel (marca comercial), se separó el disolvente por evaporación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:1, en volumen) que cambiaba a diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (80:20:2, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, se obtuvo el compuesto diana como un sólido blanco, (0,6 g, 67%).

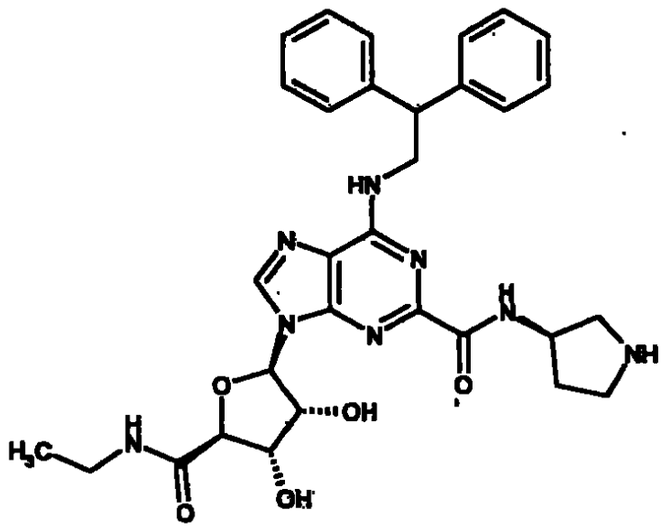
^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,45 (1H, br s), 8,30 (2H, m), 8,20 (1H, m), 7,40-7,10 (15H, m), 5,95 (1H, m), 5,70-5,50 (2H, m), 4,70-4,50 (2H, m), 4,25 (1H, s), 4,20-4,10 (3H, m), 3,80 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,90 (3H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 615.

252
244

PREPARACION 37

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



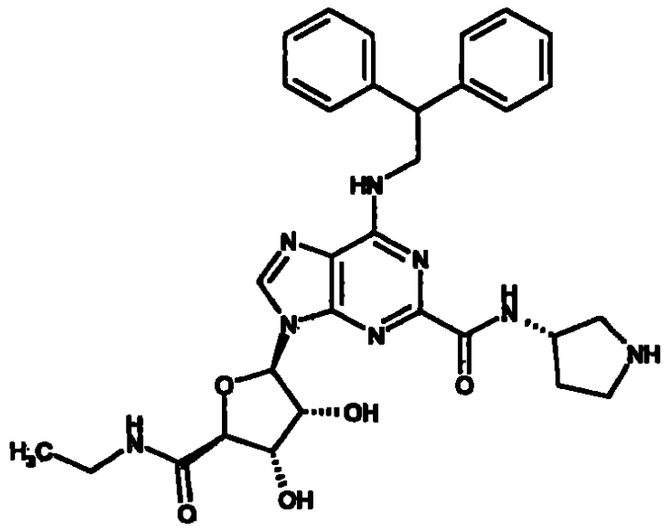
Preparada a partir de *N*-[(3*R*)-1-bencilpirrolidinil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 34) por un procedimiento similar a la Preparación 36. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, br s), 7,35-7,10 (10H, m), 6,10 (1H, m), 4,60-4,30 (6H, m), 3,40 (2H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 599.

PREPARACION 38

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



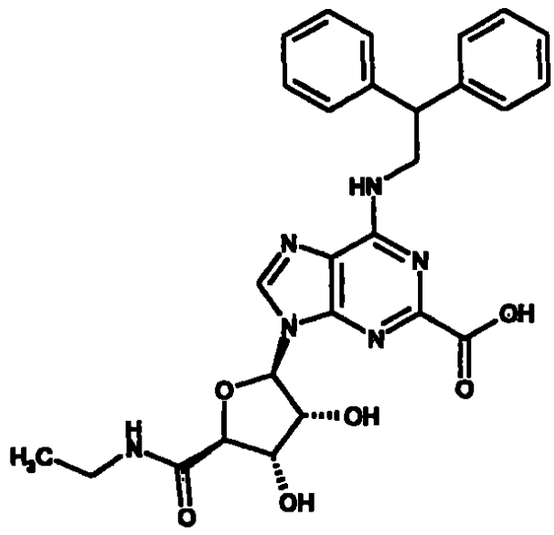
Preparada a partir de *N*-[(3*S*)-1-bencilpirrolidinil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxamida (Preparación 35) por un procedimiento similar a la Preparación 36. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (1H, br s), 7,35-7,10 (10H, m), 6,10 (1H, m), 4,55-4,25 (6H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,30 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,25 (2H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 601.

PREPARACION 39

Acido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etil-amino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxílico



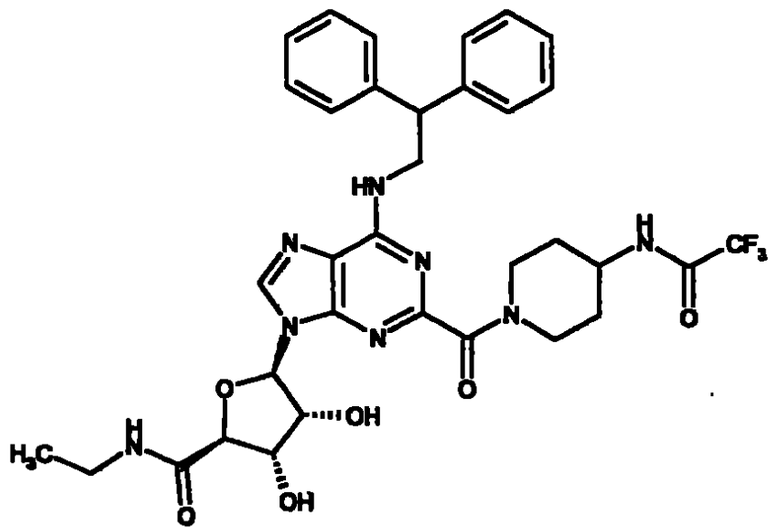
Una solución de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 9) (0,7 g, 1,28 milimoles) y solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% p/p (1,3 ml, 3,2 milimoles) en metanol (2,3 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante catorce horas. La solución se ajustó a pH 4 por adición de ácido clorhídrico acuoso 2N y el sólido blanco precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto diana como un polvo blanco, (0,21 g, 30%).

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,65-8,45 (1H, m), 8,35 (1H, br s), 8,05 (1H, br s), 7,40-7,10 (10H, m), 6,05-5,95 (1H, m), 5,70 (1H, br s), 4,60-4,40 (2H, m), 4,30-4,10 (3H, m), 3,20 (2H, m), 0,90 (3H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 615.

PREPARACION 40

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-[(2,2-Difeniletil)amino]-2-({4-[(trifluoroacetil)amino]-1-piperidinil}carbonil)-9*H*-purin-il]-*N*-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida



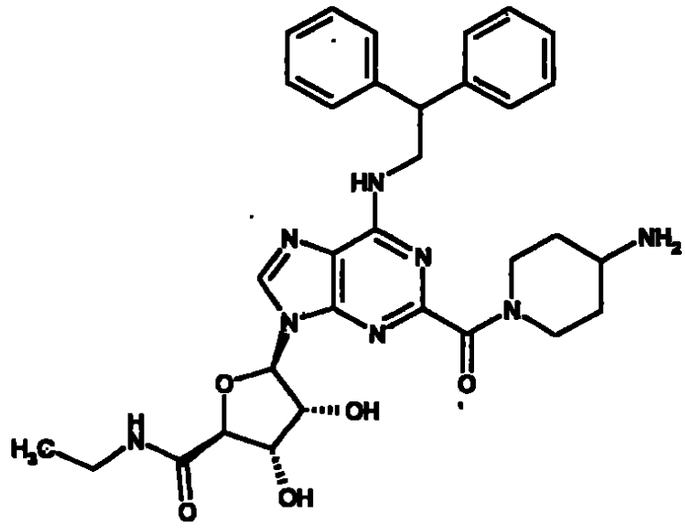
Una solución de ácido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-carboxílico (Preparación 39) (0,2 g, 0,38 milimoles), 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-piperidinil)acetamida (83 mg, 0,42 milimoles) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (81 mg, 0,42 milimoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas y se calentó luego a reflujo durante 96 horas más. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y se eliminó luego el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (95:5:1, en volumen) que cambiaba a diclormetano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (80:20:1, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, se obtuvo el compuesto diana como un sólido blanco, (43 mg, 18%).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,20 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 5,95 (1H, m), 4,70-4,60 (2H, m), 4,50-4,40 (2H, m), 4,30-4,20 (3H, m), 4,00 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,05 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 709.

PREPARACION 41

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{2-[(4-amino-1-piperidinil)carbonil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purin-9-il}-*N*-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida



Una solución de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[6-[(2,2-difenietil)amino]-2-((4-[(trifluoroacetil)amino]-1-piperidinil}carbonil)-9*H*-purin-9-il]-*N*-etil-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanocarboxamida (Preparación 40) (40 mg, 0,056 milimoles) en metanol (1 ml) y solución acuosa concentrada de amoniaco (0,5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (35 mg).

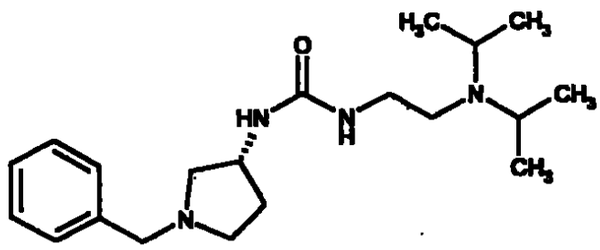
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,25 (1H, s), 7,30-7,10 (10H, m), 6,00 (1H, m), 4,70-4,60 (2H, m), 4,50-4,40 (2H, m), 4,30-4,10 (3H, m), 3,70 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,05 (3H, t).

LRMS: m/z [MH$^+$] 615.

352
249

PREPARACION 42

N-[(3*R*)-1-Bencilpirrolidinil]-*N'*-[2-(diisopropilamino)-etil]urea



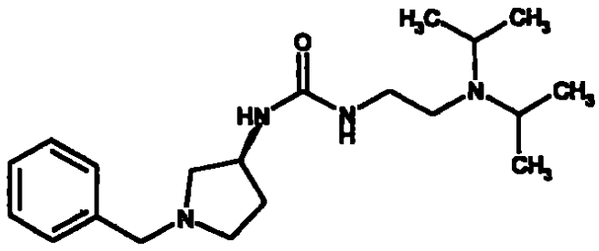
Se añadió (3*R*)-1-bencilpirrolidinilamina (0,5 g, 2,84 milimoles) a una solución agitada de *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 19) (0,68 g, 2,84 milimoles) en 1,1,1-tricloroetano (2,5 ml) e isopropanol (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (95:5:0,5, en volumen) que cambiaba a diclorometano:metanol:amoniaco acuosos concentrado (90:10:2, en volumen). Después de evaporación de las fracciones apropiadas, el compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco (0,98 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,30-7,20 (5H, m), 4,15 (1H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 3,10-3,00 (4H, m), 2,80-2,65 (2H, m), 2,55-2,30 (4H, m), 2,20 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,00 (12H, d).

LRMS: m/z [MH^+] 348.

PREPARACION 43

N-[(3*S*)-1-Bencilpirrolidinil]-*N'*-[2-(diisopropilamino)-etil]urea



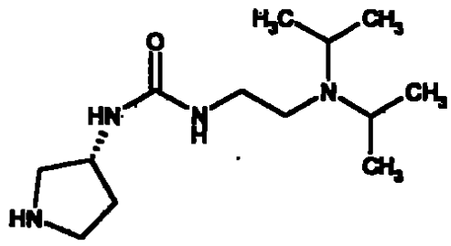
Preparada a partir de (3*S*)-1-bencilpirrolidinilamina y *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 19) por el mismo que la Preparación 42. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,30-7,20 (5H, m), 4,15 (1H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 3,30-3,20 (2H, m), 3,10-3,00 (4H, m), 2,80-2,65 (2H, m), 2,55-2,30 (4H, m), 2,20 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,00 (12H, d).

LRMS: m/z [MH^+] 348.

PREPARACION 44

N-[2-(Diisopropilamino)etil]-*N'*-[(3*R*)-pirrolidinil]urea



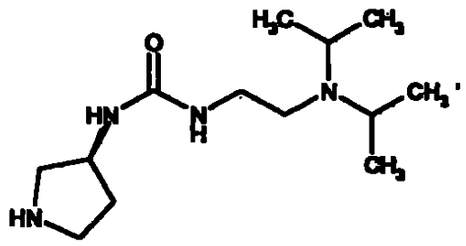
Una solución de *N*-[(3*R*)-1-bencilpirrolidinil]-*N'*-[2-(diisopropilamino)etil]urea (Preparación 42) (1,10 g, 3,16 milimoles), hidróxido de paladio(II) (1,0 g) y formiato de amonio (1,0 g, 16 milimoles) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se separó el catalizador por filtración a través de Arbocel (marca comercial) y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida para dar el compuesto diana como un sólido blanco, (0,6 g, 67%).

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,15 (1H, m), 3,20-2,90 (7H, m), 2,70-2,55 (3H, m), 2,10 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,10 (12H, d).

LRMS: m/z [MH^+] 258.

PREPARACION 45

N-[2-(Diisopropilamino)etil]-*N'*-[(3*S*)-pirrolidinil]urea



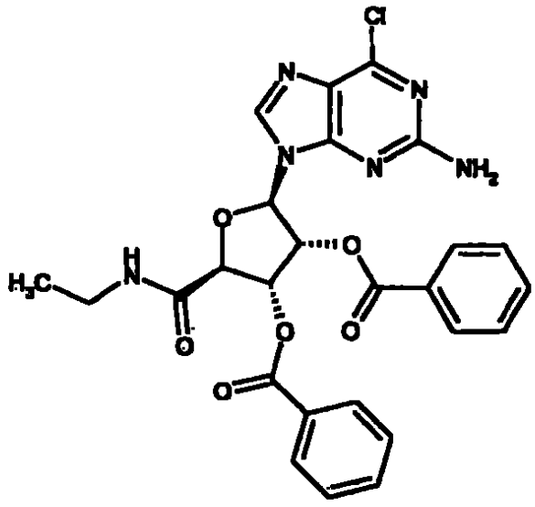
Preparada a partir de *N*-[(3*S*)-1-bencilpirrolidinil]-*N'*-[2-(diisopropilamino)etil]urea (Preparación 43) por el mismo método que la Preparación 44. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,15 (1H, m), 3,20-2,90 (7H, m), 2,70-2,55 (3H, m), 2,10 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,10 (12H, d).

LRMS: m/z [MH^+] 258.

PREPARACION 46

Benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-3-furanilo



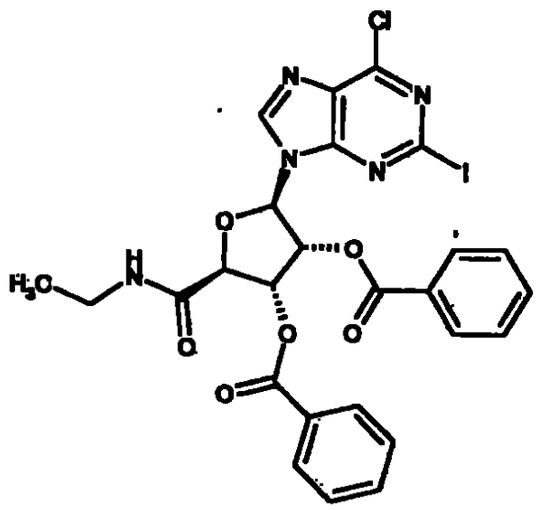
Una suspensión de 2-amino-6-cloropurina (4,60 g, 27,13 milimoles) en 1,1,1-tricloroetano (230 ml) se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (20 ml, 81,4 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con una solución de benzoato de *(2S,3S,4R,5R)*- y *(2S,3S,4R,5S)*-5-(acetiloxi)-4-(benzoiloxi)-2-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-3-furanilo (Preparación 14) (14,39 g, 32,6 milimoles) en tolueno anhidro (230 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (20 ml, 108,5 milimoles). La solución resultante se calentó luego a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (350 ml) y luego con salmuera (350 ml). Se separó la capa orgánica, 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 volumen) para proporcionar el compuesto del título como una espuma (8,1 g).

^{1}H-NMR (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, br s), 4,90 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 1,15 (3H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 552.

PREPARACION 47

Benzoato de (2R,3R,5S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-3-furanilo



Se añadió nitrito de *n*-butilo (4,65 ml, 39,7 milimoles) a una suspensión de benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)-4-(benzoiloxi)-5-[(etilamino)-carbonil]-tetrahidro-3-furanilo (Preparación 46) (8,10 g, 14,7 milimoles), yodo (3,73 g, 14,7 milimoles), yoduro de cobre(I) (6,16 g, 32,3 milimoles) y diyodometano (12,55 ml, 155,8 milimoles) en THF (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre solución acuosa de metabisulfito de sodio (5% p/v, 100 ml) y diclorometano (100 ml). Se separó la capa orgánica, se filtró a través de Arbocel (marca comercial), se secó sobre sulfato de magne-

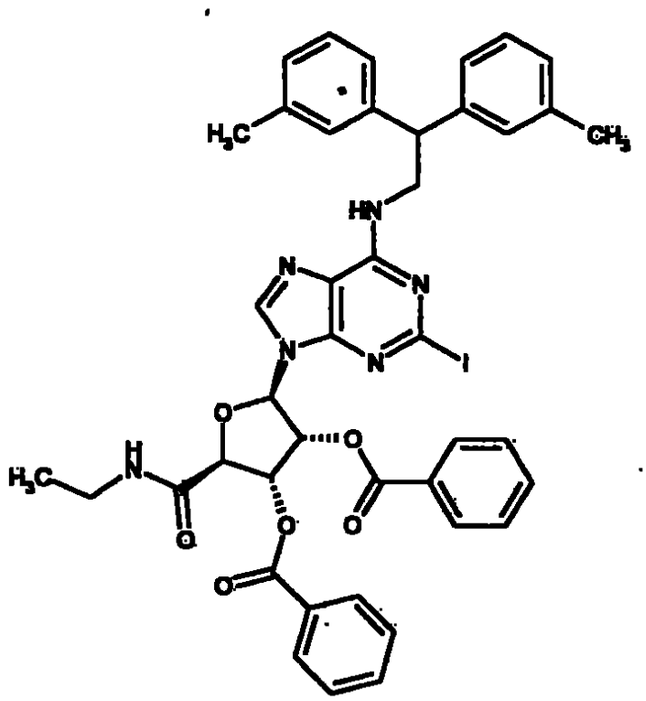
sio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (7,55 g, 78%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

LRMS: m/z [MNa^+] 684.

PREPARACION 48

Benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-metilfenil)etil]amino}-2-yodo-9*H*-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo



Una solución de ((2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]-tetrahidro-3-furanilo (Preparación 47) (0,6 g, 0,91 milimoles) y 2,2-bis(3-metilfenil)etilamina (0,3 g, 1,36 milimoles) en isopropanol (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente du-

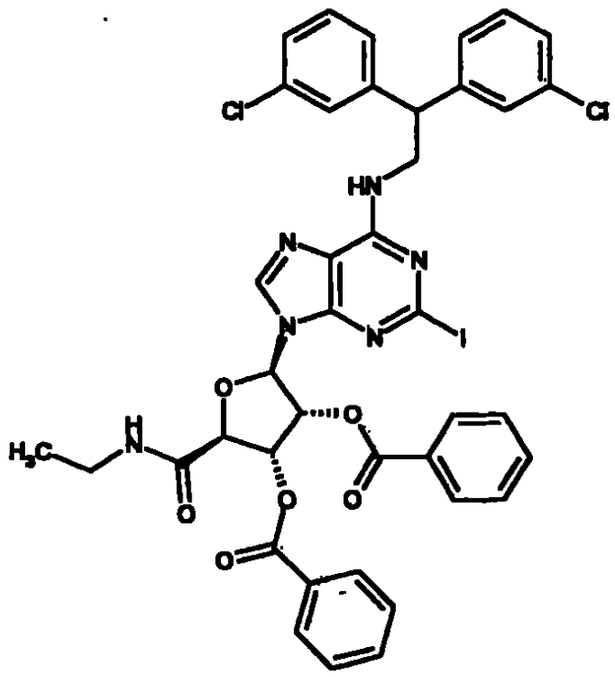
rante 48 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color beige (0,67 g, 87%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (2H, m), 7,75 (3H, m), 7,60-7,40 (5H, m), 7,25 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,10-7,00 (7H, m), 6,20-6,00 (3H, m), 4,85 (1H, m), 4,25-4,10 (3H, m), 3,65 (1H, m), 3,50 (1H, m), 2,30 (6H, s), 1,20 (3H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 852.

PREPARACION 49

Benzoato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-(benzoiloxi)-2-(6-{[2,2-bis(3-clorofenil)etil]amino}-2-yodo-9*H*-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil]tetrahidro-3-furanilo



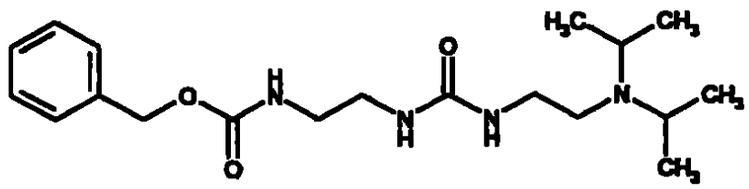
Preparado a partir de ((2R,3R,4S,5S)-4-(benzoiloxi)-2-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-5-[(etilamino)carbonil-[tetrahidro-3-furanilo (Preparación 47) y 2,2-bis(3-clorofenil)etilamina por el mismo método que la Preparación

48. Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,00 (2H, m), 7,80 (3H, m), 7,60 (1H, m), 7,55-7,40 (4H, m), 7,30-7,10 (9H, m), 6,25 (1H, m), 6,15-6,05 (2H, m), 5,90 (1H, m), 4,90 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,25-4,15 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,50 (1H, m), 1,25 (3H, t).

PREPARACION 50

2-[({[2(Diisopropilamino)etil]amino}carbonil)amino]etil-carbamato de bencilo



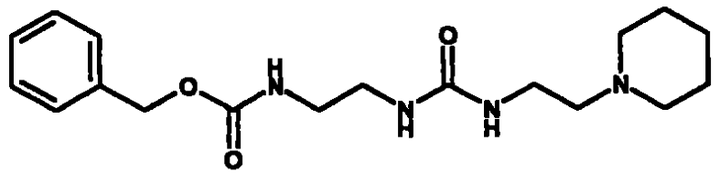
Una solución de hidrocloruro de 2-aminoetilcarbamato de bencilo (4,33 g, 18,8 milimoles), *N*-[2-(diisopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 19) (3,73 g, 15,64 milimoles) y trietilamina (2,62 ml, 18,8 milimoles) en diclorometano (100 ml) se calentó a reflujo durante catorce horas. Se dejó enfriar la solución a la temperatura ambiente y se lavó luego con agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (6,25 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,40-7,30 (5H, m), 5,50 (1H, br s), 5,10 (1H, s), 4,90 (1H, br s), 3,30 (4H, m), 3,10 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,00 (12H, d).

LRMS: m/z [MH^+] 365.

PREPARACION 51

2-[({[2-(1-Piperidinil)etil]amino}carbonil)amino]etil-carbamato de bencilo



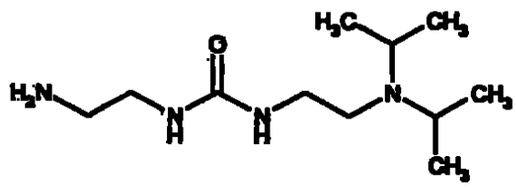
Se preparó a partir de hidrocloruro de 2-aminoetilcarbamato de bencilo y *N*-[2-(1-piperidinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida (Preparación 18) por un procedimiento similar a la Preparación 50. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30-7,20 (5H, m), 6,00 (1H, br s), 5,50 (1H, m), 5,10-5,00 (3H, br s), 3,30-3,10 (6H, m), 2,40 (6H, m), 1,55 (4H, m), 1,40 (2H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 349.

PREPARACION 52

N-(2-Aminoetil)-*N'*-[2-(diisopropilamino)etil]urea



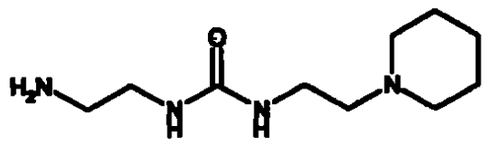
Una solución de 2-[({[2-(diisopropilamino)etil]-amino}carbonil)amino]etilcarbamato de bencilo (Preparación 50) (6,25 g, 14,45 milimoles) en etanol (100 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente sobre hidróxido de paladio(II) (250 mg) durante cuatro horas a 414 KPa. Se eliminó el catalizador por filtración a través de Arbocel (marca comercial) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema en gradiente de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:1, en volumen) que cambiaba a diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado (90:10:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,6 g).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,30 (1H, br s), 5,15 (1H, m), 3,20 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,05 (12H, d).

LRMS: m/z [MH^+] 231.

PREPARACION 53

N-(2-Aminoetil)-*N'*-[2-(1-piperidinil)etil]urea



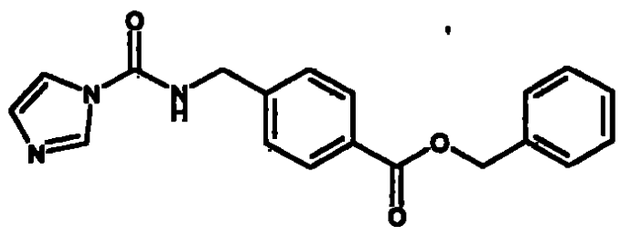
Preparada a partir de 2-[({[2-(1-piperidinil)etil]-amino}carbonil)amino]etilcarbamato de bencilo (Preparación 51) por un método similar a la Preparación 52. El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,65 (1H, br s), 5,15 (1H, m), 3,20 (4H, m), 2,80 (2H, m), 2,40 (6H, m), 1,55 (4H, m), 1,40 (2H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 215.

PREPARACION 54

4-{[(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)amino]metil}benzoato de bencilo



Se disolvió hidrocloruro de 4-(aminometil)benzoato de bencilo (1,0 g, 36 milimoles) en solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% p/p (20 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (30 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el di-

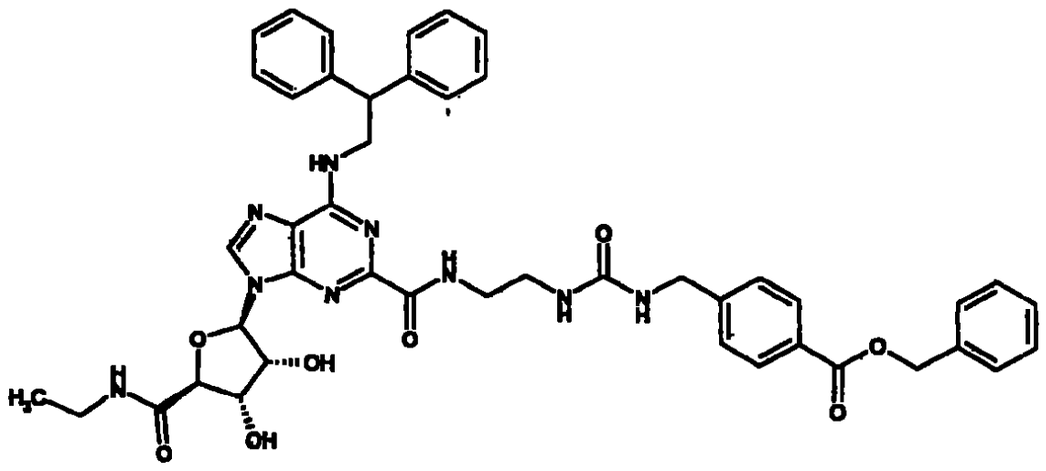
solvente a presión reducida para dar la base libre de la amina como un aceite espeso. Se disolvió éste en diclorometano (20 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución de N,N'-carbonildiimidazol (1,62 g, 10 milimoles) en diclorometano (20 ml). Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto diana como un sólido blanco (0,97 g, 81%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,20 (1H, s), 8,00 (2H, d), 7,50-7,30 (9H, m), 6,95 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,60 (2H, m).

LRMS: m/z [MH^+] 336.

PREPARACION 55

4-[({[(2-{[(6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purin-2-il)carbonil]amino}etil)amino]carbonil}-amino)-metil]benzoato de bencilo



Preparado a partir de *N*-(2-aminoetil)-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)-carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purina-2-

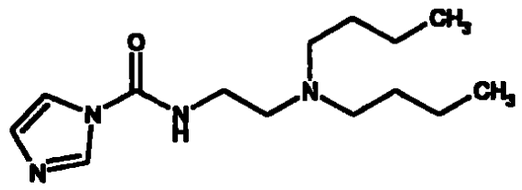
carboxamida (Preparación 10) y 4-{[(1*H*-imidazol-1-ilcarbonil)amino]metil}benzoato de bencilo (Preparación 54) por un método similar al Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto diana como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,35 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,40-7,10 (17H, m), 6,05 (1H, m), 5,20 (2H, m), 4,70 (1H, m), 4,45-4,20 (6H, m), 3,55-3,40 (4H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 1,00 (3H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 841.

PREPARACION 56

N-[2-(Dibutilamino)etil]-1H-imidazol-1-carboxamida



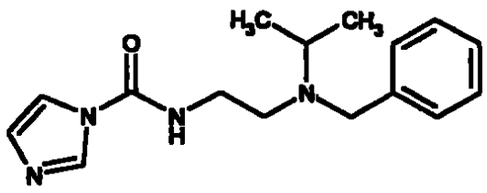
Preparada a partir de *N*^{1},*N*^{1}-dibutil-1,2-etanodiamina y N,N'-carbonildiimidazol por un método similar a la Preparación 19. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,75 (1H, br s), 3,40 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,50-2,30 (4H, m), 1,40-1,20 (8H, m), 0,85 (6H, t).

LRMS: m/z [M-H$^+$] 267.

PREPARACION 57

N-{2-[Bencil(isopropil)amino]etil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida

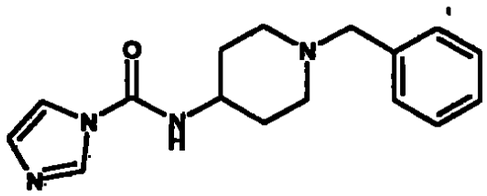


Preparada a partir de N^1-bencil-N^1-isopropil-1,2-etanodiamina y N,N'-carbonildiimidazol por un método similar a la Preparación 19. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,85 (1H, s), 7,30-7,15 (5H, m), 7,10 (1H, s), 7,05 (1H, s), 6,00 (1H, br s), 3,50 (2H, s), 3,25 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,65 (2H, m), 1,10 (6H, d).

PREPARACION 58

N-1-Bencil-4-piperidinil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida

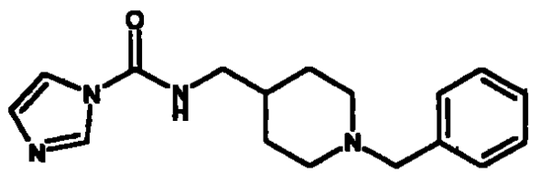


Preparada a partir de 1-bencil-4-piperidinilamina y N,N'-carbonildiimidazol por un método similar a la Preparación 19. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s), 7,40-7,20 (6H, m), 7,10 (1H, s), 5,85 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,50 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,25-2,00 (4H, m), 1,60 (2H, m).

PREPARACION 59

N-[(1-Metil-4-piperidinil)metil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida

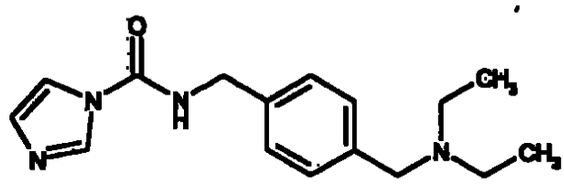


Preparada a partir de (1-bencil-4-piperidinil)metilamina y N,N'-carbonildiimidazol por un método similar a la Preparación 19. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, s), 7,30-7,20 (6H, m), 7,10 (1H, s), 5,90 (1H, m), 3,50 (2H, s), 3,35 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,75-1,60 (3H, m), 1,40-1,30 (2H, m).

PREPARACION 60

N-{4-[(Dietilamino)metil]bencil}-1*H*-imidazol-1-carboxamida



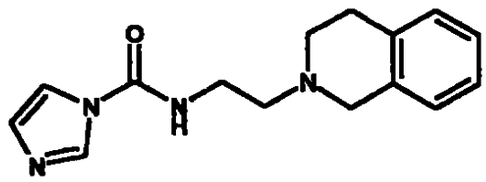
Preparada a partir de *N*-[4-(aminometil)bencil]-*N*,*N*-dietilamina y N,N'-carbonildiimidazol por un método similar a la Preparación 19. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,15 (1H, s), 7,35-7,05 (6H, m), 4,60 (2H, s), 3,50 (2H, s), 2,50 (4H, q), 1,05 (6H, t).

LRMS: m/z [MH^+] 287.

PREPARACION 61

N-[2-(3,4-Dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxamida

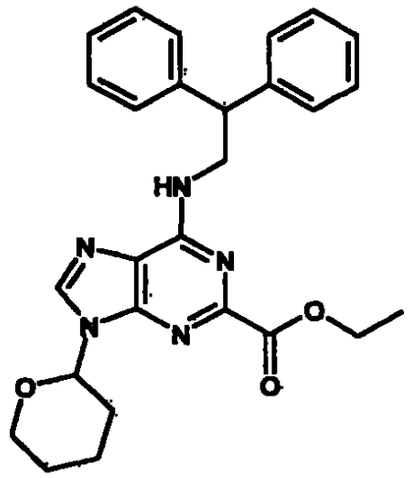


Preparada a partir de 2-(3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil)etilamina y N,N'-carbonildiimidazol por un método similar a la Preparación 19. El compuesto diana se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,15-6,95 (5H, m), 6,65 (1H, br s), 3,70 (2H, s), 3,60 (2H, m), 2,90 (2H, m), 2,75 (4H, m).

PREPARACION 62

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo



A una suspensión de acetato de paladio(II) (1,50 g, 0,00668 moles) en etanol absoluto (1000 ml) se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (7,00 g, 0,0126 moles) y la suspensión resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas para dar la mezcla de catalizador. A una mezcla de 2-cloro-*N*-(2,2-difeniletil)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (documento WO/0023457) (Preparación 2) (700 g, 1,61 moles) y etanol absoluto (4500 ml) en un autoclave se añadió carbonato de sodio anhidro (94 g,

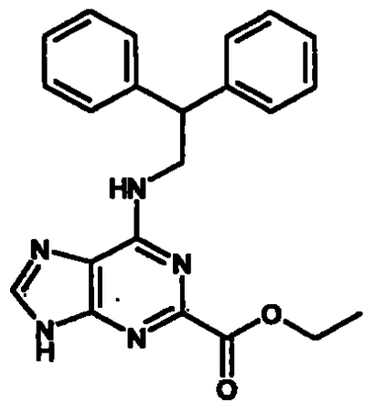
0,887 moles) y la mezcla de catalizador preparada anteriormente. El autoclave se lavó abundantemente dos veces con monóxido de carbono gaseoso, y se presurizó luego a 2000 kPa utilizando monóxido de carbono gaseoso. La mezcla se calentó después a 103-107°C con agitación durante 10 horas, y después de ello se ventiló el autoclave, se lavó abundantemente con monóxido de carbono, y se presurizó de nuevo a 2000 kPa con monóxido de carbono. Se continuó el calentamiento a 103-107°C con agitación durante 14 horas más. La mezcla se enfrió a 60°C y se filtró luego a través de un lecho de Celite (marca comercial) moderadamente caliente. El filtrado resultante se dejó enfriar a la temperatura ambiente, después de lo cual se produjo la cristalización y, después de agitar a esta temperatura durante 7 horas, se filtró la suspensión resultante. La torta del filtro se lavó con etanol absoluto frío (500 ml) y el sólido se secó a vacío durante 2cuatro horas a 55°C para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (575 g), p.f. 138-140°C.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+]: 472.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, s), 7,45-7,15 (10H, m), 5,95-5,80 (2H, m), 4,60-4,30 (5H, m), 4,15 (1H, br d), 3,80 (1H, br t), 2,20-1,60 (6H, m), 1,50 (3H, t).

PREPARACION 63

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo



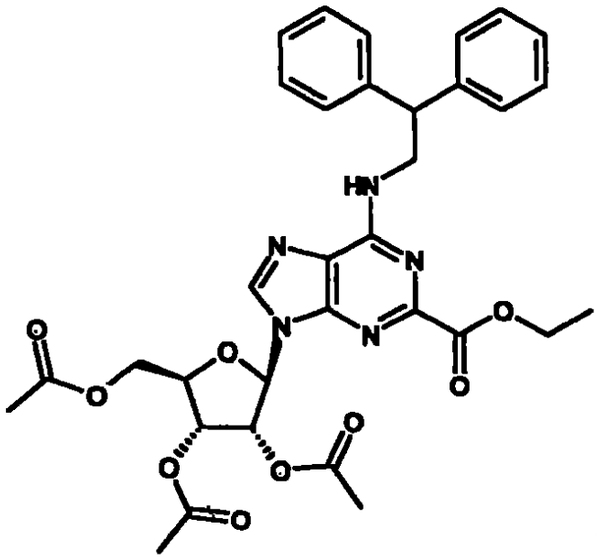
A una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo (Preparación 62) (250 g, 0,530 moles) en etanol absoluto (1250 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (73,5 g, 0,645 moles) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla y el sólido se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con etanol absoluto (350 ml) y se secó luego a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (206,5 g) como un polvo fino de color crema, p.f. >200°C.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 388.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,36 (1H, br s), 8,00 (1H, br t), 7,48-7,127 (10H, m), 4,80-4,00 (5H, br m), 1,48-1,22 (3H, br m).

PREPARACION 64

9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-Bis(acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]-tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo



A una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo (Preparación 63) (40,0 g, 0,103 moles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (240 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 4-metilmorfolina (11,5 g, 12,5 ml, 0,114 moles) y la mezcla resultante se calentó a 45°C con agitación. A esta mezcla se añadió luego trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (27,5 g, 22,4 ml, 0,124 moles) durante un periodo de 10 minutos. La solución resultante de color anaranjado se calentó luego a 55°C, y se añadió una solución de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa (36,1 g, 0,113 moles) en 1,2-dimetoxietano (100 ml más 20 ml para lavado a fondo) durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó luego a 57-60°C durante 2 horas, pasado cuyo tiempo la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió luego con precaución a una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml) y acetato de etilo (400 ml) con agitación enérgica. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron luego a vacío para dar

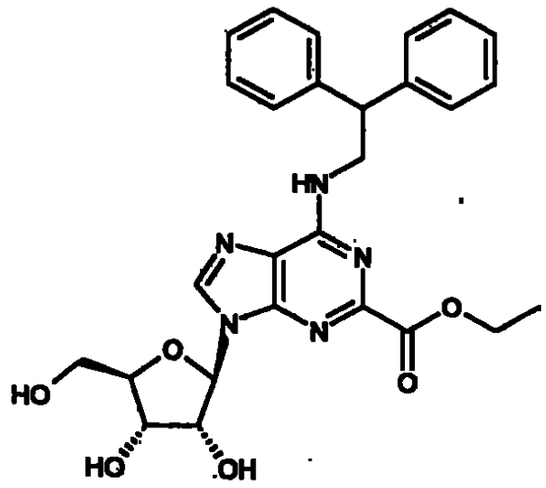
el producto bruto como una espuma de color anaranjado (74,9 g) que podía utilizarse como tal para el paso inmediatamente siguiente. Este producto bruto puede purificarse utilizando cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema en gradiente de éter dietílico al 10% v/v en diclorometano que cambia a éter dietílico al 25% v/v en diclorometano para dar el compuesto del título como una espuma incolora.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 646.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,98 (1H, br s), 7,40-7,17 (10H, m), 6,27 (1H, d), 6,00-5,78 (3H, m), 4,60-4,30 (8H, m), 2,16 (3H, s), 2,08 (6H, s), 1,45 (3H, t).

PREPARACION 65

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo



A una solución de 9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo (Preparación 64) (74,9 g, supuestos 0,103 moles) en etanol absoluto moderadamente caliente (330 ml) se añadió etóxido de sodio

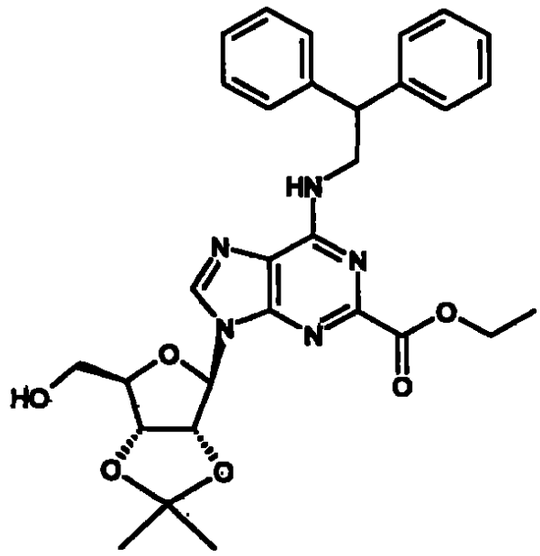
(1,2 g, 0,018 moles) en porciones durante 23 horas. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas más y se añadió luego ácido acético glacial (1,5 ml). La mezcla se concentró a vacío para dar el producto bruto como una espuma de color pardo claro (63,7 g) que se utilizó como tal para el paso inmediatamente siguiente. El producto bruto puede purificarse por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema en gradiente de isopropanol al 5% v/v en diclorometano que cambia a isopropanol al 7,5% v/v en diclorometano, que cambia finalmente a isopropanol al 10% v/v en diclorometano, seguido por cristalización en *terc*-butil-metil-éter para dar el compuesto del título como cristales incoloros, p.f. 118-120°C.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 520.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,61 (0,25H, br s), 8,47 (0,75H, br s), 8,17 (1H, br t), 7,45-7,10 (10H, m), 5,92 (1H, br d), 5,41 (1H, br d), 5,10 (1H, br d), 5,00 (1H, t), 4,80-4,45 (3H, m), 4,44-4,10 (2H, m), 4,09-4,03 (2H, m), 4,00-3,90 (1H, m), 3,78-3,61 (1H, m), 3,60-3,50 (1H, m), 1,48-1,11 (3H, m).

PREPARACION 66

9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo



A una solución de 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil-etil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo bruto (Preparación 65) (62,7 g, supuestos 0,103 moles) en acetona seca (314 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,3 ml, 0,103 moles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió luego 2,2-dimetoxipropano (21,5 g, 25,4 ml, 0,207 moles) y se continuó la agitación durante 2,5 horas más. La mezcla de reacción se añadió luego a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 0,2 horas. Se concentró la mezcla a vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (400 ml y luego 200 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera saturada (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío para dar una espuma amarilla (58,2 g). Una solución de este material en *terc*-butil-metil-éter (250 ml) se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, para dar una suspensión que se enfrió luego en

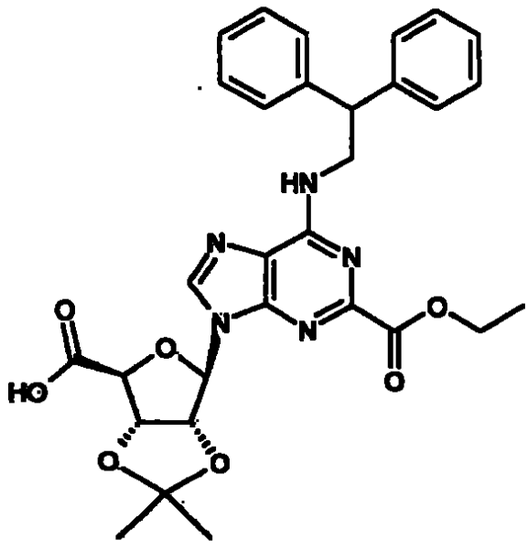
hielo durante una hora y el sólido se recogió después por filtración. La torta de filtración se lavó con *terc*-butil-metil-éter frío (50 ml) y el producto se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (12,7 g). Las aguas madres se purificaron por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con acetato de etilo al 75% v/v en heptano para dar un producto ligeramente impuro (32,9 g) como una espuma que se cristalizó en terc-butil-metil-éter (150 ml) para dar más compuesto del título (8,3 g). Las aguas madres se concentraron de nuevo a vacío para dar una espuma (23,2 g) que se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con utilización de un sistema en gradiente de acetato de etilo al 50% v/v en tolueno que cambiaba a acetato de etilo al 90% v/v en tolueno para dar dos fracciones (9,7 g y 11,8 g) que se cristalizaron por separado en *terc*-butil-metil-éter (100 ml y 120 ml, respectivamente) para dar más compuesto del título (6,6 g y 8,8 g respectivamente). El rendimiento total del compuesto del título fue por consiguiente 36,4 g, y se aisló como un sólido cristalino incoloro, p.f. 126-128°C.

LRMS (inonización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 560.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,60 (0,25H, br s), 8,45 (0,75H, s), 8,19 (1H, br t), 7,42-7,11 (10H, m), 6,19 (1H, br s), 5,40-5,25 (1H, m), 5,12-4,90 (2H, m), 4,78-4,82 (1H, m), 4,80-4,45 (1H, br s), 4,44-4,02 (4H, m), 3,65-3,50 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,50-1,10 (6H, m).

PREPARACION 67

Acido (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-difeniletiletil)amino]-2-(etoxicarbonil)-9*H*-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico



A una solución de 9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo (Preparación 66) (15,4 g, 0,0276 moles) en acetonitrilo bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 2,2,6,6-tetrametil-piperidinil-1-oxi, radical libre (0,30 g, 0,0019 moles) y dihidrogenofosfato de sodio acuoso (120 ml de una solución 0,67 *M*). La mezcla resultante se calentó a 45°C con agitación. Se añadieron una solución de clorito de sodio (6,5 g, 0,072 moles) en agua (75 ml) y una solución de hipoclorito de sodio (0,32 ml de solución comercial con 12% p/v de cloro disponible, 0,000551 moles) en agua (38 ml)por separado y simultáneamente a la mezcla agitada durante un período de una hora. La mezcla resultante se agitó luego a 45-50°C durante 10 horas, y durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se añadió luego la mecal de reacción a una solución de sulfito de sodio (18 g, 0,143 moles) en agua (300 ml) con agitación. Después de agitar durante 5 minutos, se ajustó el pH a 3,7 por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 *M* y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml y luego 100 ml). Se reunieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron luego a vacío

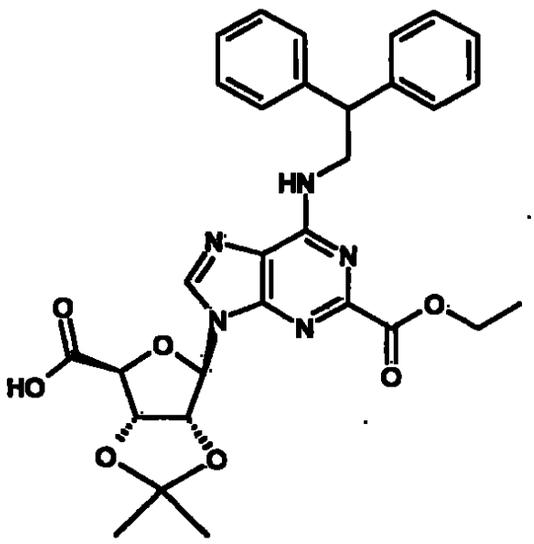
para dar el compuesto del título (15,1 g) como una espuma incolora que se utilizó como tal para el paso inmediatamente siguiente. En caso necesario, este producto bruto puede purificarse por medios estándar, por ejemplo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 574.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 12,80 (1H, br s), 8,52 (0,25H, br s), 8,38 (0,75H, s), 8,13 (1H, br t), 7,45-7,12 (10H, m), 6,40 (1H, s), 5,81 (1H, d), 5,48 (1H, d), 4,80-4,00 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,45-1,13 (6H, m).

PREPARACION 68

Acido (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-(etoxicarbonil)-9*H*-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico



A una solución de 9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato (Preparación 66) (5,0 g, 0,0089 moles) en diclorometano (75 ml) se añadieron radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi (0,020 g, 0,000128 moles), bromuro de tetrabutilamonio (0,22 g, 0,000682 moles) y solución acuosa saturada de bicarbonato

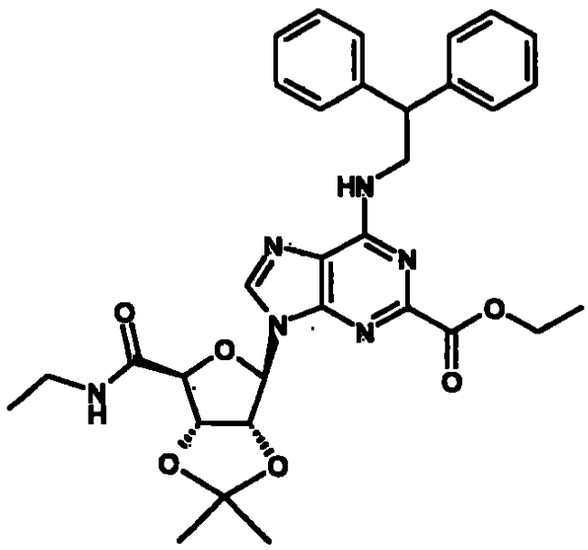
de sodio (25 ml). A esta mezcla agitada rápidamente se añadió luego una solución acuosa de hipoclorito de sodio (33 ml de una solución 0,531 *M*, 0,0175 moles) durante un período de 15 minutos a la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1,5 horas más. Se añadió a la mezcla resultante una solución acuosa de sulfito de sodio (50 ml de solución al 10% p/v) y se continuó la agitación durante 10 minutos. La fase orgánica ligeramente turbia se separó luego, y se concentró después a sequedad a vacío para dar una espuma amarilla. Este material se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso (25 ml de una solución 2 *M*). La fase orgánica se lavó luego con agua, y se concentró después a vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo (50 ml) y se concentró nuevamente a vacío para dar el compuesto del título (5,23 g) como una espuma de color amarillo pálido que se utilizó como tal para el paso inmediatamente siguiente. En caso necesario, este producto bruto puede purificarse por medios estándar, por ejemplo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 574.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 12,80 (1H, br s), 8,52 (0,25H, br s), 8,38 (0,75H, s), 8,13 (1H, br t), 7,45-7,12 (10H, m), 6,40 (1H, s), 5,81 (1H, d), 5,48 (1H, d), 4,80-4,00 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,45-1,13 (6H, m).

PREPARACION 69

9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(Etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]9*H*-purina-2-carboxilato de etilo



A una solución de ácido (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-(etoxicarbonil)-9*H*-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico (Preparaciones 67 y 68) (20,0 g, 0,0349 moles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (6,80 g, 0,0418 moles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió luego a esta solución una solución de etilamina en tetrahidrofurano (24,4 ml de una solución 2 *M*, 0,0488 moles) con enfriamiento a 15°C, y la mezcla resultante se agitó luego a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla una nueva cantidad de una solución de etilamina en tetrahidrofurano (3,5 ml de una solución 2 *M*, 0,0007 moles) y se continuó la agitación durante 2 horas más, pasado cuyo tiempo se añadió agua desionizada (10 ml). La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se repartió luego entre acetato de etilo (200 ml) y ácido cítrico acuoso (200 ml de una solución 0,5 *M*). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se lavaron sucesivamente con agua desionizada (200 ml),

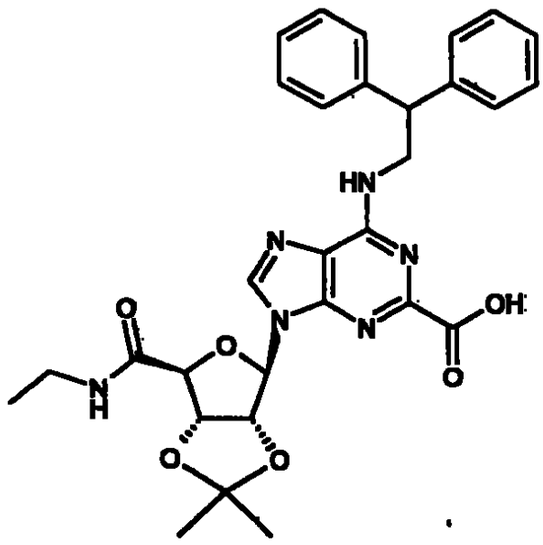
solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y salmuera saturada (200 ml), y se secaron subsiguientemente sobre sulfato de magnesio anhidro, después de lo cual se concentraron a vacío para dar el producto bruto como una espuma de color crema (20,22 g). El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (700 g) eluyendo con un sistema en gradiente de acetato de etilo al 65% v/v en heptano que cambiaba a acetato de etilo al 80% v/v en heptano, que cambiaba finalmente a acetato de etilo, para dar el compuesto del título (16,55 g) como un espuma incolora.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 601.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,53 (0,25H, br s), 8,38 (0,75H, s), 8,15 (1H, br t), 7,42-7,12 (11H, m), 6,40 (1H, br s), 5,59 (1H, br d), 5,40 (1H, br d), 4,80-4,00 (6H, m), 2,83-2,60 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,45-1,25 (6H, m), 0,52 (3H, br t).

PREPARACION 70

Acido 9-{(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difenil-etil)amino]-9*H*-purina-2-carboxílico



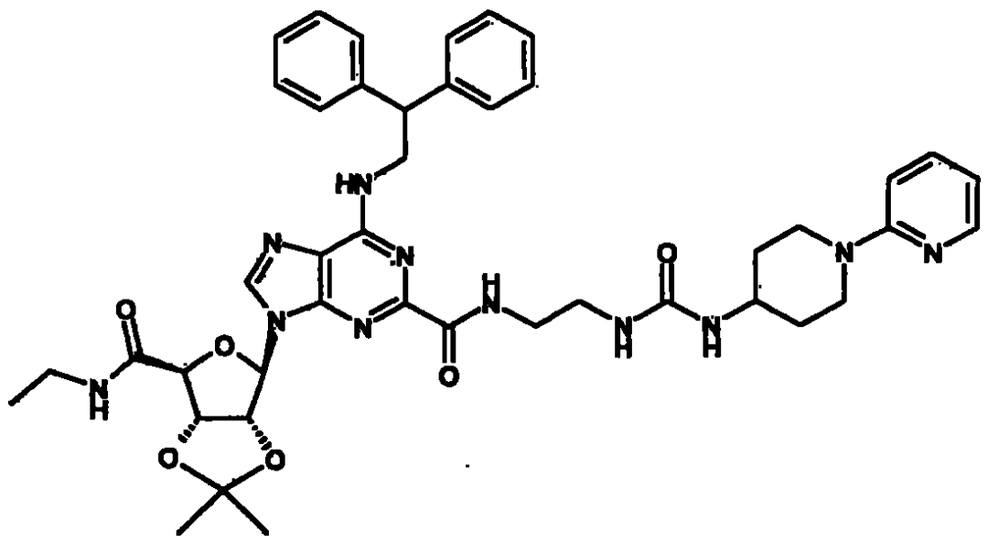
A una solución de 9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]9*H*-purina-2-carboxilato de etilo (Preparación 69) (16,47 g, 0,0274 moles) en metanol (164 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (30,2 ml de una solución 1 *M*, 0,0302 moles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a vacío y se añadieron al residuo diclorometano (160 ml) y agua desionizada (160 ml). El pH de esta mezcla se ajustó a pH 4 por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 *M* con agitación. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (75 ml). Se reunieron luego las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (15,5 g) como una espuma de color crema que se utilizó como tal para el paso inmediatamente siguiente. En caso necesario, este producto bruto puede purificarse por medios estándar, por ejemplo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 573.

^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 12,71 (1H, br s), 8,52 (0,25H, br s), 8,36 (0,75H, s), 8,08 (1H, br t), 7,50 (1H, br t), 7,40-7,12 (10H, m), 6,40 (1H, br s), 5,55 (1H, br d), 5,38 (1H, br d), 4,75-4,40 (2,5H, m), 4,25-4,03 (1,5H, m), 2,88-2,63 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,34 (3H, m), 0,52 (3H, br t).

PREPARACION 71

9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(Etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-*N*-{2-[({[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]etil}-9H-purina-2-carboxamida

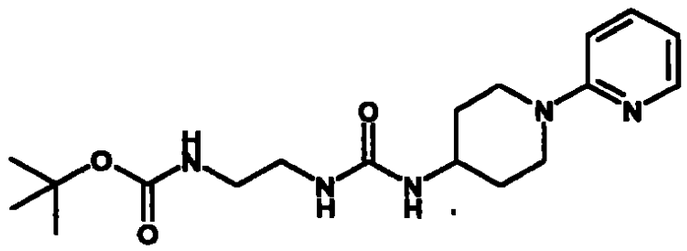


A una solución de ácido 9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxílico [Preparación 70] (14,98 g, 0,0262 moles) en diclorometano (75 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (4,7 g, 0,029 moles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas para dar una solución del azil-imidazólido derivado. A una solución de dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]urea (Preparación 73) (10,1 g, 0,0301 moles) en diclorometano (75 ml) en atmósfera de ni-

trógeno se añadió trietilamina (5,6 g, 7,7 ml, 0,055 moles), y la suspensión resultante se enfrió a 15°C. Se añadió luego a esta suspensión la solución del acilimidazólido preparado anteriormente y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, transcurrido cuyo tiempo se añadió agua desionizada (5 ml). Se lavó la mezcla con ácido cítrico acuoso (150 ml de una solución 0,5 M) que se había saturado con cloruro de sodio. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con dicloroetano (75 ml). Se reunieron las fases orgánicas y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de separar las fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (75 ml) y las fases orgánicas se reunieron luego, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron después a vacío para dar el compuesto del título (21,28 g) como una espuma de color azul claro que se utilizó como tal para el paso inmediatamente siguiente. Este producto bruto puede purificarse por medios estándar, por ejemplo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema que comprende 95:5:0,5, en volumen, de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso concentrado para dar el compuesto del título puro.
LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 818.
^{1}H-NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ: 8,51 (1H, br s), 8,33 (1H, br s), 8,09 (1H, m), 8,01 (1H, br t), 7,58 (1H, br t), 7,48 (1H, t), 7,42-7,10 (10H, m), 6,78 (1H, d), 6,58 (1H, dd), 6,42 (1H, s), 6,01 (1H, br s), 5,95 (1H, br d), 5,60 (1H, br d), 5,39 (1H, br d), 4,72-4,55 (2,5H, m), 4,33-4,00 (3,5H, m), 3,75-3,55 (1H, m), 3,44-3,20 (4H, m (parcialmente oscurecido por el pico de agua)), 2,88 (2H, br t), 2,80-2,62 (2H, m), 1,87-1,70 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,37 (3H, s), 1,36-1,20 (2H, m), 0,47 (3H, t).

PREPARACION 72

2-[({[1-(2-Piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]-etilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución enfriada en hielo de dihidrocloruro de 1-(2-piridinil)-4-piperidinilamina (documento EP-A-0021973) (20,82 g, 0,0832 moles) y 1,1'-carbonildiimidazol (14,85 g, 0,915 moles) en acetonitrilo (140 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-di-*iso*-propiletilamina (22,0 g, 29,7 ml, 0,170 moles) durante un periodo de 20 minutos. La solución de color pardo claro resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió una solución de *N*-(2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (14,0 g, 0,0874 moles) en acetonitrilo (10 ml más 5 ml de enjuagado) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se calentó luego a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml). Esta solución se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (70 ml) y agua desionizada (20 ml). Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución se concentró a un volumen de aproximadamente 200 ml a vacío. La solución resultante se destiló luego a la presión atmosférica hasta que el volumen fue aproximadamente 75 ml. La solución se dejó enfriar a la

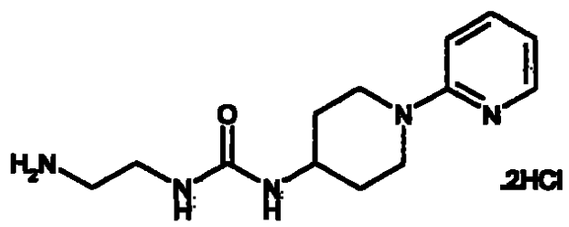
temperatura ambiente, durante cuyo tiempo se produjo la cristalización. La suspensión espesa resultante se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se enfrió en hielo. Se recogió el sólido por filtración y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo frío (2 x 30 ml). El sólido resultante se secó a vacío a 50°C durante 20 horas para dar el producto bruto (24,0 g) que se recristalizó en acetato de etilo (270 ml) para dar el compuesto del título (20,7 g) como un sólido incoloro.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 364.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,20-8,10 (1H, m), 7,45 (1H, t), 6,65 (1H, d), 6,58 (1H, dd), 5,42 (1H, br t), 5,25 (1H, br s), 5,04 (1H, d), 4,15 (2H, d), 3,90-3,68 (1H, m), 3,47-3,10 (4H, m), 3,00 (2H, br t), 2,00 (2H, br d), 1,55-1,28 (11H, m).

PREPARACION 73

Dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]urea



A una suspensión de 2-[({[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]etilcarbamato de *terc*-butilo (Preparación 72) (20,6 g, 0,0567 moles) en acetato de etilo (115 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (115 ml) y la suspensión espesa resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido por filtración y la torta del filtro se lavó con ace-

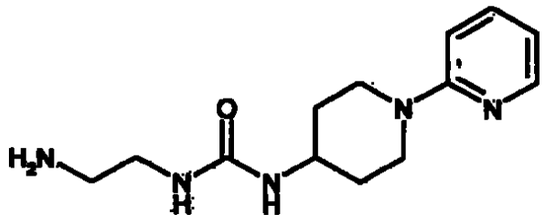
tato de etilo (2 x 50 ml) después de lo cual se secó a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (21,0 g) como un sólido higroscópico incoloro, p.f. 112-120°C.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 264.

^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) δ: 7,92 (1H, t), 7,78 (1H, d), 7,23 (1H, d), 6,86 (1H, t), 4,00 (2H, br d), 3,85-3,70 (1H, m), 3,47-3,24 (4H, m), 3,18-2,95 (2H, m), 2,10-1,92 (2H, m), 1,53 (2H, br q).

PREPARACION 74

N-(2-Aminoetil)-*N'*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]urea



A una suspensión de dihidrocloruro de 1-(2-piridinil)-4-piperidinilamina [documento EP-A-0021973] (1,0 g, 0,0040 moles) en acetato de etilo (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,713 g, 0,0044 moles) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Pasado este tiempo, se añadió trietilamina (0,40 g, 0,5 ml, 0,004 moles) y se continuó la agitación durante 2 horas más, transcurridas las cuales se añadió una nueva cantidad de *N,N'*-carbonildiimidazol (0,145 g, 0,0009 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más y se añadió luego a una solución de 1,2-diaminoetano (2,4 g, 2,7 ml, 0,04 moles) en acetato de etilo (3 ml) durante 15 minutos, junto con el acetato de etilo adicional (17 ml) utilizado para enjuagar el aparato. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente duran-

te 18 horas y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron luego las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reunieron luego las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron después a vacío para dar el producto bruto (0,83 g). El examen de este producto bruto por cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopía de masas y ^{1}H NMR, por comparación con una muestra auténtica del compuesto del título (como la base libre, preparada a partir de dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]urea (Preparación 73)), demostró que el compuesto del título estaba presente como el constituyente principal, junto con impurezas menores.

LRMS (ionización química positiva a la presión atmosférica): m/z [MH^+] 264.

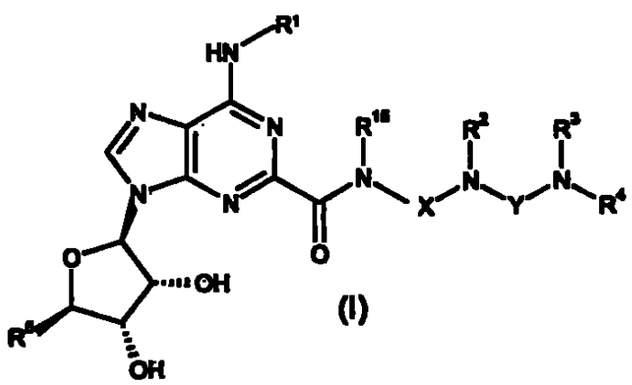
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,15 (1H, d), 7,44 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,59 (1H, dd), 5,42-5,30 (2H, m), 4,15 (2H, br d), 3,90-3,70 (1H, m), 3,28-3,08 (2H, m), 3,05-2,88 (2H, m), 2,79 (2H, t), 2,07-1,85 (2H, m), 1,52-1,28 (2H, m).

DATOS FARMACOLOGICOS

Los compuestos de los Ejemplos 1-35 se ensayaron respecto a actividad biológica por el método descrito en las páginas 50 y 51, y se encontró que todos ellos tenían un valor CI_{50} menor que 100 nM.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula:



(I)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 o fluorenilo, estando dicho alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de fenilo y naftilo, estando dichos fenilo y naftilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo o ciano;

(A) R^2 es H o alquilo C_1-C_6, R^{15} es H o alquilo C_1-C_6, y X es o bien (i) alquileno C_2-C_3 no ramificado sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8, o bien (ii) un grupo de la fórmula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

donde W es cicloalquileno C_5-C_7 sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, n es 0 ó 1 y p es 0 ó 1, o

(B) R^{15} es H o alquilo C_1-C_6, y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, o

(C) R^2 es H o alquilo C_1-C_6, y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada

uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6;

o bien, R^3 y R^4, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno o carbono del anillo con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con $-NR^6R^7$,

o bien, R^3 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo y R^4 es

(a) azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, o het, o

(b) -(alquileno C_2-C_6)-R^8, o

(c) -(alquileno C_1-C_6)-R^{13}, o

(d) alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8;

R^5 es CH_2OH o $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 y R^7 son, o bien cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 o, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, estando dichos azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6;

R^8 es (i) azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, R^9R^9N-alquilo C_1-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^9$ o alcanoílo C_2-C_5, y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con fluoro-

alcoxi C_1-C_6, halo, $-OR^9$, ciano, $-S(O)_mR^{10}$, $-NR^9R^9$, $-SO_2R^9R^9$, $-NR^9COR^{10}$ o $-NR^9SO_2R^{10}$, y estando dichos piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo sustituidos opcionalmente en el átomo de nitrógeno del anillo no unido al grupo alquileno C_2-C_6 con alquilo C_1-C_6, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_2-C_6, R^9R^9N-alquilo C_2-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, alcanoílo C_2-C_5, $-COOR^{10}$, cicloalquilo C_3-C_8, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^9$ o $-CONR^9R^9$, o

(ii) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{10} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo;

R^{12} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^{10}$, alcanoílo C_2-C_5 o $-SO_2NR^9R^9$;

R^{13} es (a) fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -(alquileno C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_6), halo, ciano, -(alquileno C_1-C_3)-CN, $-CO_2H$, -(alquileno C_1-C_3)-CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_3)-CO_2(alquilo C_1-C_6), -(alquileno C_1-C_3)-$NR^{14}R^{14}$, $-CONR^{14}R^{14}$ o -(alquileno C_1-C_3)-$CONR^{14}R^{14}$, o (b) azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo o het;

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con ciclopropilo;

m es 0, 1 ó 2;

Y es CO, CS, SO_2 o C=N(CN); y

"het" utilizando en la definición de R^4, es un heterociclo unido a C, con anillo de 4 a 6 miembros, que tiene o bien 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno en el anillo y un heteroátomo de

oxígeno o de azufre en el anillo, sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, cicloalcoxi C_3-C_8, hidroxi, oxo o halo.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes fenilo, estando dicho fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o halo.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual R^1 es difeniletilo, bis(3-metilfenil)etilo o bis(3-clorofenil)etilo.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^1 es 2,2-difeniletilo, 2,2-bis(3-metilfenil)etilo o 2,2-bis(3-clorofenil)etilo.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual R^1 es 2,2-difeniletilo.

6.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R^2 es H.

7.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R^{15} es H.

8.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual X es 1,2-etileno o 1,3-propileno.

9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual X es 1,2-etileno.

10.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o un grupo de la fórmula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

en la cual W es cicloalquileno C_5-C_7, n es 0 ó 1 y p es 0 ó 1.

11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o un grupo de la fórmula:

$-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$

en la cual W es cicloalquileno C_5-C_7, n es 0 y p es 0.

12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno, 1,3-propileno o 1,4-ciclohexileno.

13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual R^2 es H, R^{15} es H y X es 1,2-etileno.

14.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R^{15} es H, y R^2 y X, considerados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 3- o 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6.

15.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual R^{15} es H y R^2 y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 4-piperidinilo.

16.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual R^2 es H y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 3- o 4-piperidinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6.

17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual R^2 es H y R^{15} y X, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan 3-pirrolidinilo o 4-piperidinilo.

18.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R^3 es H.

19.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, sustituido cada uno de ellos opcionalmente con bencilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, estando cada uno de dichos piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo sustituido opcionalmente con

alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, cicloalcoxi C_3-C_8, hidroxi, oxo o halo.

20.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual R^4 es piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con bencilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

21.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual R^4 es piperidin-4-ilo sustituido con piridin-2-ilo.

22.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el cual R^4 es 1-(piridin-2-il)piperidin-4-ilo.

23.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el cual R^4 es -(alquileno C_2-C_6)-R^8.

24.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en el cual R^4 es $-CH_2CH_2R^8$.

25.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el cual R^4 es -(alquileno C_1-C_6)-R^{13}.

26.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el cual R^4 es $-CH_2R^{13}$ o $-CH_2CH_2R^{13}$.

27.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el cual R^4 es cicloalquilo C_3-C_8.

28.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual R^4 es ciclohexilo.

29.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R^5 es $-CH_2OH$ o -CONH(alquilo C_1-C_6).

30.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual R^5 es $-CONHCH_2CH_3$.

31.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, en el cual R^8 es (i) azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, ho-

mopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6 y estando dichos piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo sustituidos opcionalmente en el átomo de nitrógeno del anillo no unido al grupo alquileno C_2-C_6 con alquilo C_1-C_6, o (ii) es $NR^{11}R^{12}$.

32.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en el cual R^8 es piperidin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6.

33.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en el cual R^8 es piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperidin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo.

34.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en el cual R^8 es $NR^{11}R^{12}$, donde $NR^{11}R^{12}$ es N(alquilo C_1-C_6)$_2$, N(alquilo C_1-C_6)(cicloaquilo C_3-C_8) o N(alquil C_1-C_6)(bencilo).

35.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual $NR^{11}R^{12}$ es N,N-diisopropilamino, N,N-di-n-butilamino, N-ciclopentil-N-isopropilamino, N-ciclohexil-N-isopropilamino o N-bencil-N-isopropilamino.

36.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en el cual R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 y R^{12} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo.

37.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en el cual R^{11} es alquilo C_1-C_6 y R^{12} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo.

38.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual R^{11} es isopropilo o n-butilo y R^{12} es isopropilo, n-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo.

39.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26, en el cual R^{13} es, o bien fenilo sustituido opcionalmente con -(alquileno C_1-C_3)-$NR^{14}R^{14}$ o $-CO_2H$, o piperidin-2-

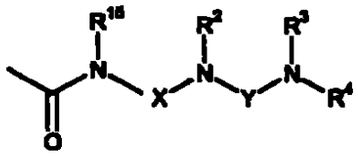
ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, sustituido cada uno de ellos opcionalmente con bencilo.

40.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en el cual R^{13} es fenilo, 4-(N,N-dietilamino)metilfenilo, 4-carboxifenilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo.

41.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual Y es CO.

294
291

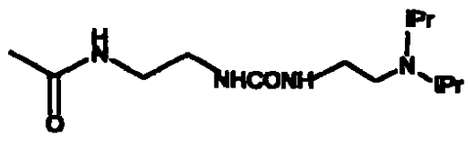
42.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

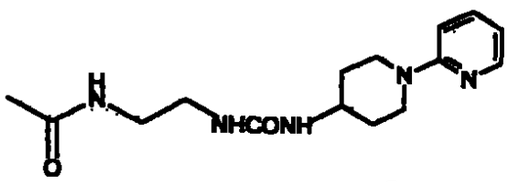


es



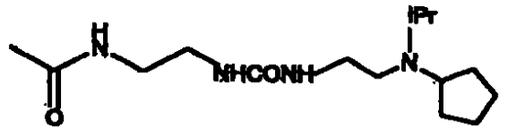


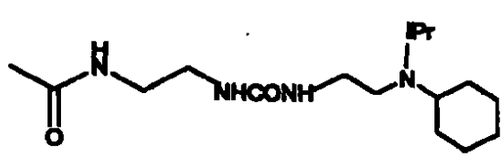


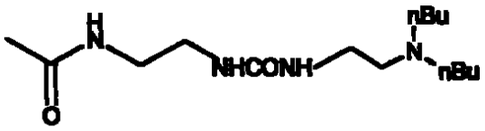


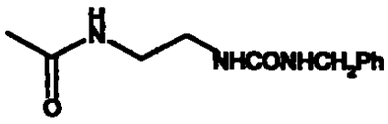




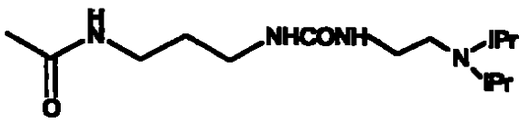


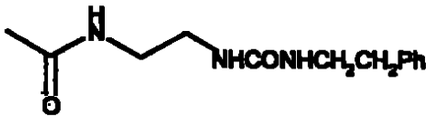


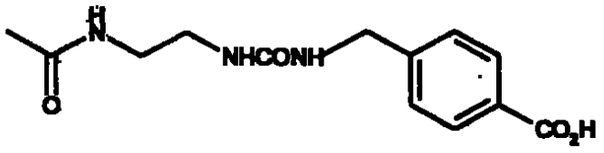


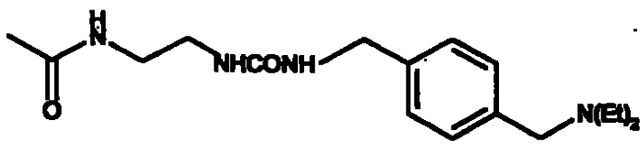


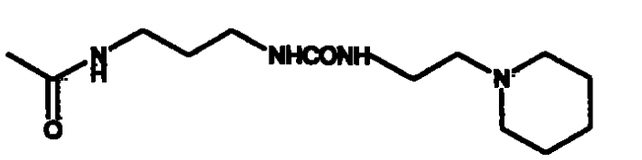


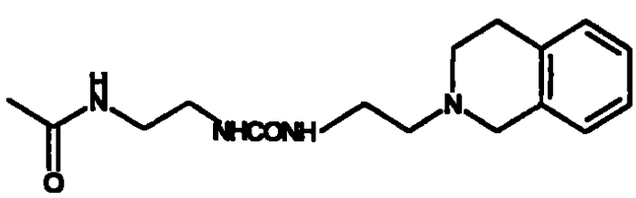


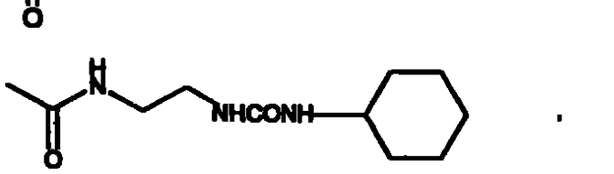




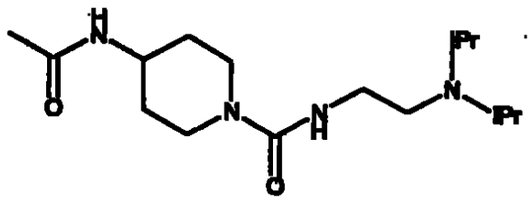


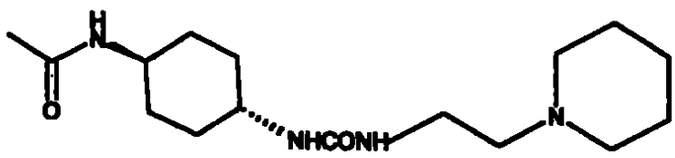


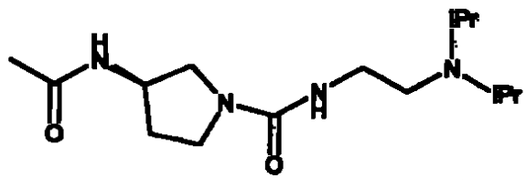


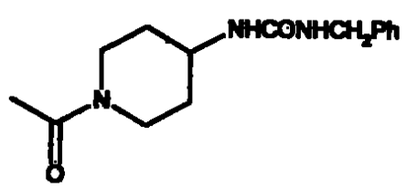


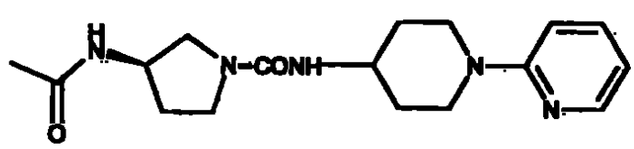


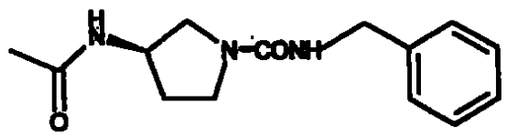


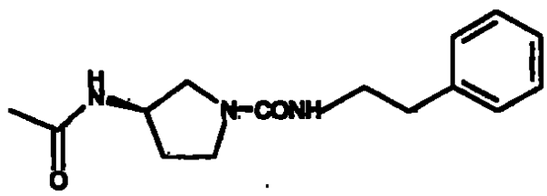


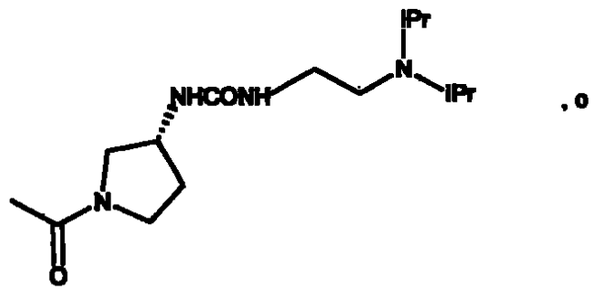


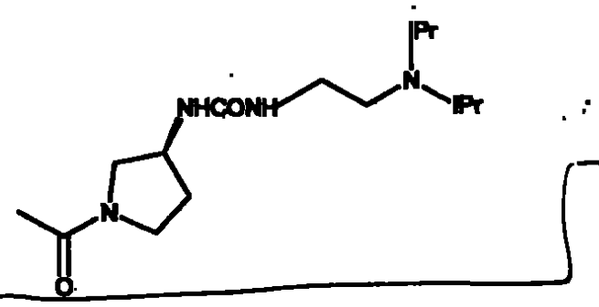












43.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dihidroxitetrahidro-2-furanil}-*N*-{2-[({[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]-etil}-9*H*-purina-2-carboxamida o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

44.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 4-[({[(2-{[(6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-{(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(etilamino)carbonil]-3,4-dibhidroxitetrahidro-2-furanil}-9*H*-purin-2-il)carbonil]amino}etil)amino]-carbonil}-amino)metil]benzoico o una(o) de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

45.- Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o una(o) de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

46.- Un compuesto de la fórmula (I) o una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45, respectivamente, para uso como medicamento.

47.- Un compuesto de la fórmula (I) o una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45, respectivamente, para uso como un agonista del receptor A2a.

48.- Un compuesto de la fórmula (I) o una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45, respectivamente, para uso como agente antiinflamatorio.

49.- Un compuesto de la fórmula (I) o una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones

1 a 44 y 45, respectivamente, para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

50.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por síndrome de dificultad respiratoria de los adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

51.- Un compuesto de la fórmula (I) o una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente, para uso en el tratamiento de choque séptico, disfunción de la erección viril, infertilidad por factores masculinos, infertilidad por factores femeninos, hipertensión, ataque fulminante, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión post-isquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no causada por *Helicobacter pylori*, daño inducido por fármacos anti-inflamatorios no esteroidales en el tracto gastro-intestinal o un trastorno psicótico, o para curación de heridas.

52.- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente, para la fabricación de un medicamento que tiene actividad agonista del receptor A2a.

53.- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las rei-

vindicaciones 1 a 44 y 45, respectivamente, para lafabricación de un agente anti-inflamatorio.

54.- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45, respectivamente, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

55.- El uso de acuerdo con la reivindicación 54, en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por síndrome de dificultad respiratoria de los adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

56.- El uso de un compuesto de la fórmula (I) o de una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de choque séptico, disfunción de la erección viril, infertilidad por factores masculinos, infertilidad por factores femeninos, hipertensión, ataque fulminante, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión post-isquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no causada por *Helicobacter pylori*, daño inducido por fármacos anti-inflamatorios no esteroidales en el tracto gastro-intestinal o un trastorno psicótico, o para curación de heridas.

57.- Un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, con un agonista del receptor A2a, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz

de un compuesto de la fórmula (I) o con una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente.

58.- Un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente.

59.- Un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente.

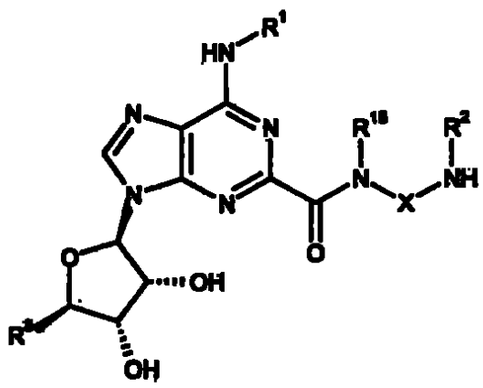
60.- Un método de acuerdo con la reivindicación 59, en el que la enfermedad se selecciona del grupo constituido por síndrome de dificultad respiratoria de los adultos (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

61.- Un método de tratamiento de un mamífero, con inclusión de un ser humano, para tratar choque séptico, disfunción de la erección viril, infertilidad por factores masculinos, infertilidad por factores femeninos, hipertensión, ataque fulminante, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eczema, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*,

gastritis no causada por *Helicobacter pylori*, daño inducido por fármacos anti-inflamatorios no esteroidales en el tracto gastro-intestinal o un trastorno psicótico, o para curación de heridas, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o con una(o) de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y 45 respectivamente.

62.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye

(a) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es CO y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1, la reacción de un compuesto de la fórmula:



(II)

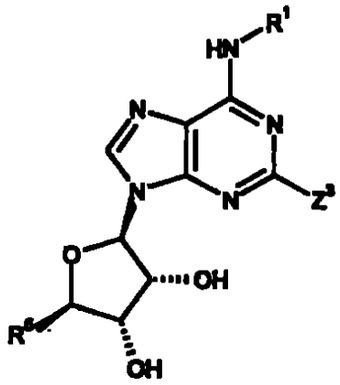
con un compuesto de la fórmula:

$$R^3R^4NCOZ^1$$

(III)

en la cual Z^1 es un grupo lábil; o

(b) reacción de aminocarbonilación de un compuesto de la fórmula:



(XVII)

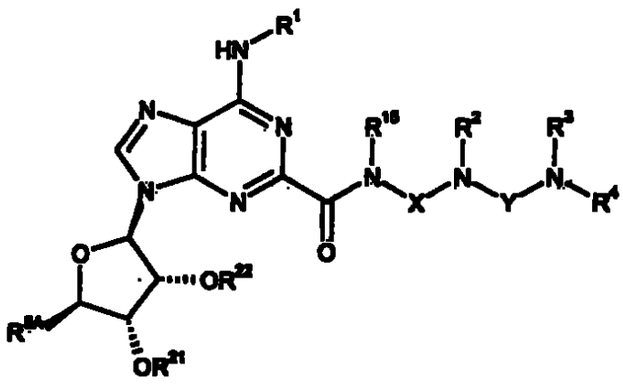
en la cual Z^3 es un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula:

$$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NR^2\text{-}Y\text{-}NR^3R^4$$

(XVIII)

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1, en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de acoplamiento; o

(c) desprotección de un compuesto de la fórmula:

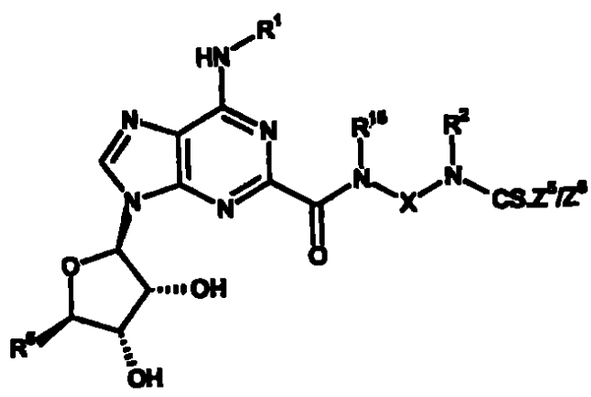


(XXI)

en la cual R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntamente, son un grupo protector, R^{5A} es CH_2OH, CH_2OR^{23} o $CONR^{14}R^{14}$, R^{23} es un grupo protector y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{14}, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación

1, eliminándose el o los grupos protectores juntos, por separado o en cualquier combinación; o

(d) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es CS y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1, reacción de un compuesto de la fórmula:



(XXIVA)

en la cual Z^5/Z^6 es un grupo lábil, con una amina de la fórmula:

$$R^3R^4NH;$$

o

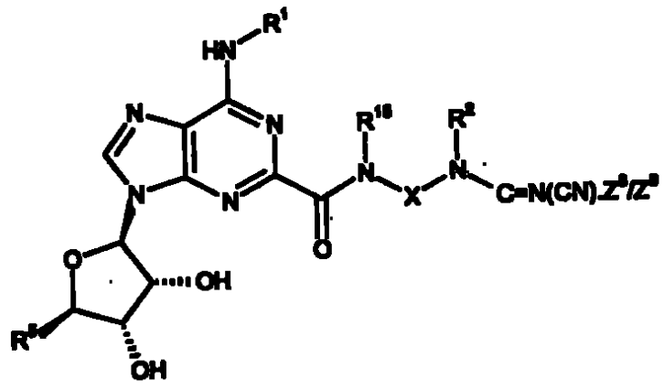
(e) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es SO_2 y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1, reacción de un compuesto de la fórmula:

$$R^3R^4NSO_2Z^7$$

(XXVII)

en la cual Z^7 es un grupo lábil, con un compuesto de la fórmula (II) como se define en la parte (a); o

(f) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en la cual Y es C=N(CN) y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1, reacción de un compuesto de la fórmula:



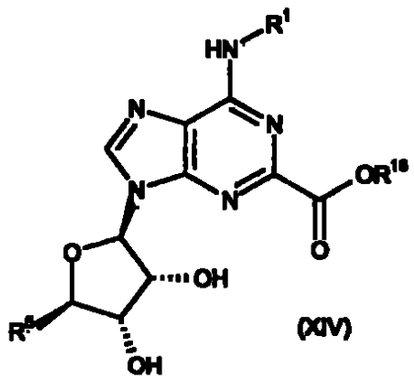
(XXIVB)

en la cual Z^8/Z^9 es un grupo lábil, con una amina de la fórmula:

$$R^3R^4NH;$$

o

(g) reacción de un compuesto de la fórmula:



(XIV)

en la cual R^{18} es un grupo formador de éster, con una amina de la fórmula:

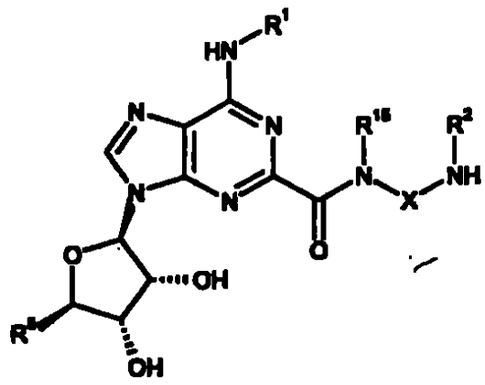
$$R^{15}NH\text{-}X\text{-}NR^2\text{-}Y\text{-}NR^3R^4$$

(XVIII)

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1:

yendo seguido opcionalmente uno cualquiera de dichos procesos por la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

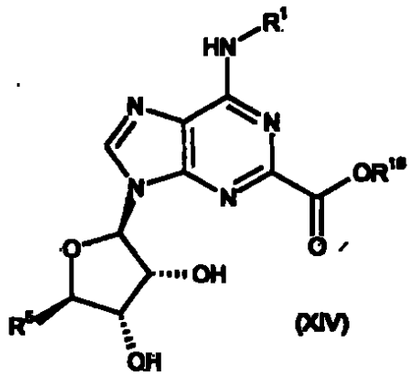
63.- Un compuesto de la fórmula:



(II)

en la cual R^1, R^2, R^5, R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1.

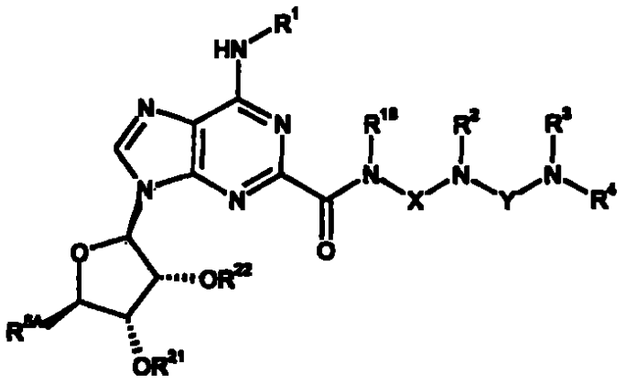
64.- Un compuesto de la fórmula:



(XIV)

en la cual R^5 es $CONR^{14}R^{14}$, R^{16} es un grupo formador de éster y R^1 y R^{14} son como se define en la reivindicación 1.

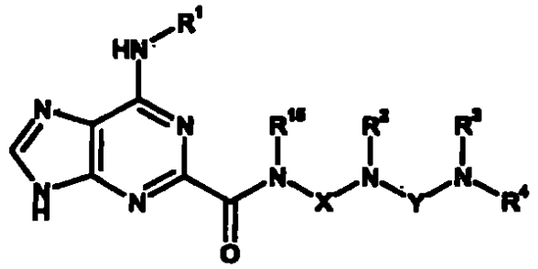
65.- Un compuesto de la fórmula:



(XXI)

en la cual R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntos, son un grupo protector, R^{5A} es CH_2OH, CH_2OR^{23} o $CONR^{14}R^{14}$, R^{23} es un grupo protector y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{14}, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1.

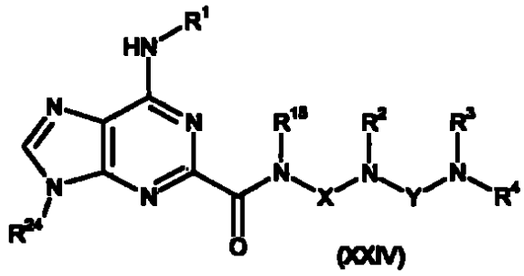
66.- Un compuesto de la fórmula:



(XXII)

en la cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1.

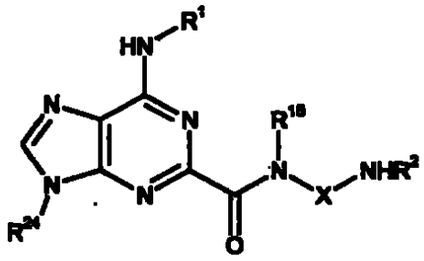
67.- Un compuesto de la fórmula:



(XXIV)

en la cual R^{24} es un grupo protector y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1.

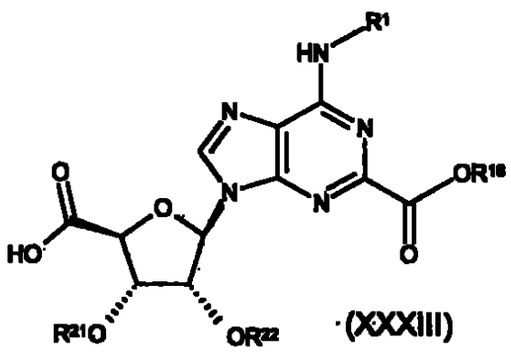
68.- Un compuesto de la fórmula:



(XXV)

en la cual R^{24} es un grupo protector y R^1, R^2, R^{15} y X son como se define en la reivindicacón 1.

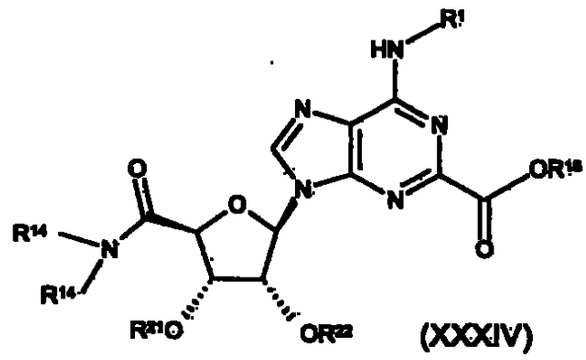
69.- Un compuesto de la fórmula:



(XXXIII)

en la cual R^{18} es un grupo formador de éster, R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntos, son un grupo protector, y R^1 es como se define en la reivindicación 1.

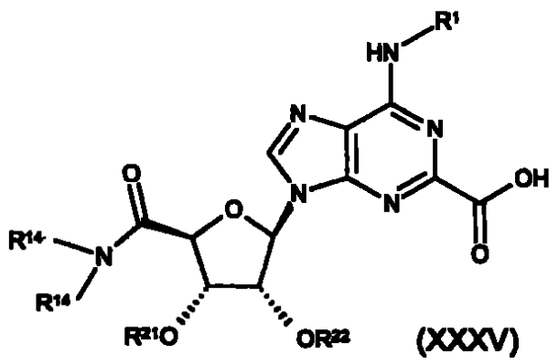
70.- Un compuesto de la fórmula:



(XXXIV)

en la cual R^{18} es un grupo formador de éster, R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntos, son un grupo protector, y R^1 y R^{14} son como se define en la reivindicación 1.

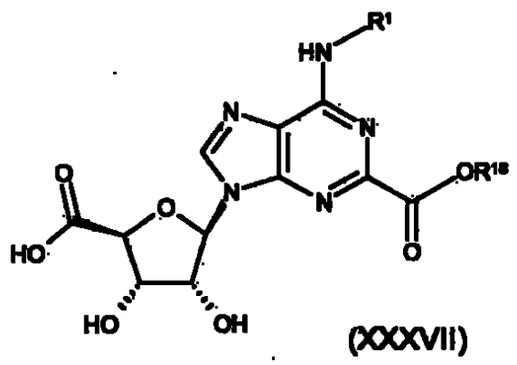
71.- Un compuesto de la fórmula:



(XXXV)

en la cual R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntos, son un grupo protector, y R^1 y R^{14} son como se define en la reivindicación 1.

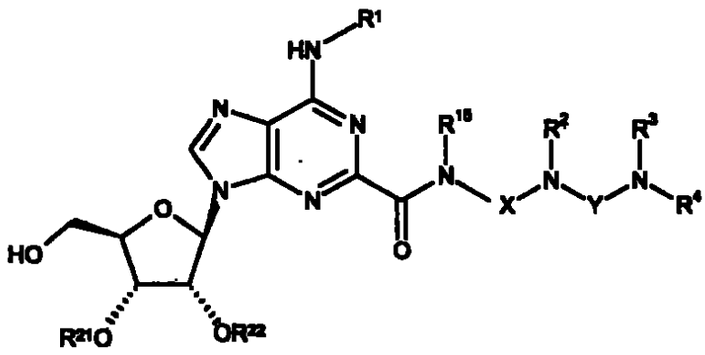
72.- Un compuesto de la fórmula:



(XXXVII)

en la cual R^{18} es un grupo formador de éster y R^1 es como se define en la reivindicación 1.

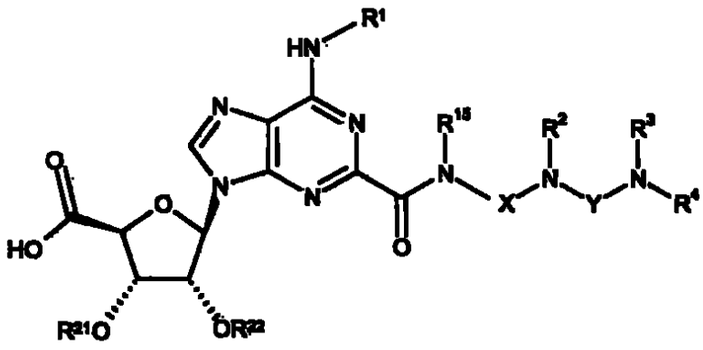
73.- Un compuesto de la fórmula:



(XXXIX)

en la cual R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntos, son un grupo protector, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1.

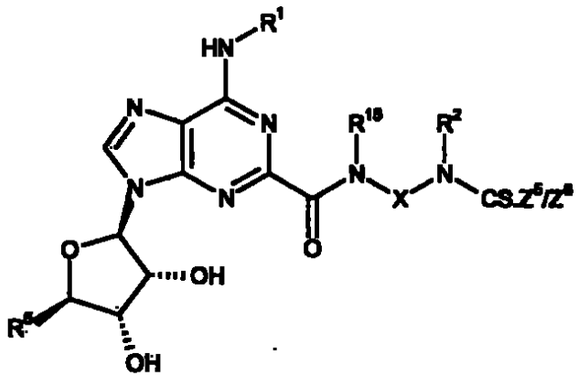
74.- Un compuesto de la fórmula:



(XXXX)

en la cual R^{21} y R^{22} son cada uno un grupo protector o, considerados juntos, son un grupo protector, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^{15}, X e Y son como se define en la reivindicación 1.

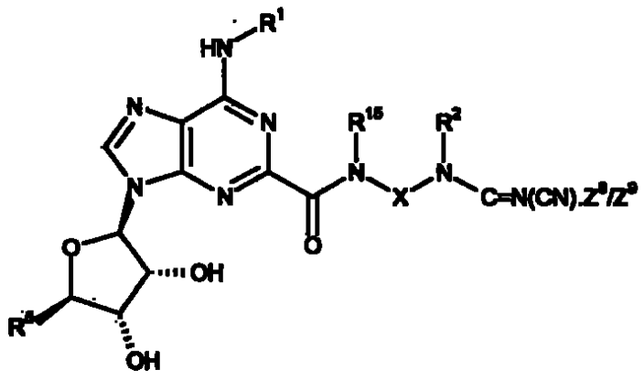
75.- Un compuesto de la fórmula:



(XXIVA)

en la cual Z^5/Z^6 es un grupo lábil y R^1, R^2, R^5, R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1.

76.- Un compuesto de la fórmula:



(XXIVB)

en la cual Z^8/Z^9 es un grupo lábil y R^1, R^2, R^5. R^{15} y X son como se define en la reivindicación 1.

77.- 6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo;

9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]-tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo;

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo;

9-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2,2-dimetiltetrahidro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo;

ácido (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-[6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-(etoxicarbonil)-9*H*-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxílico;

9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de etilo;

ácido 9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxílico;

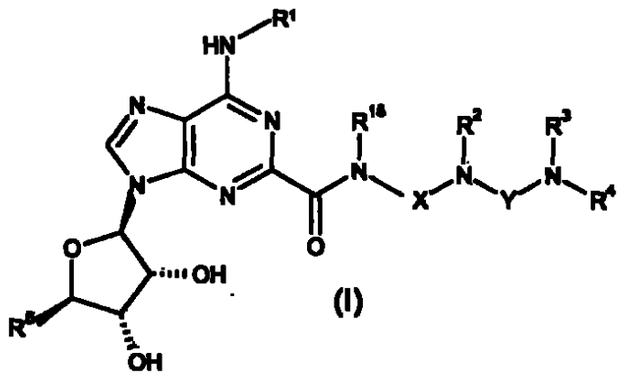
9-{(3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-[(etilamino)carbonil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il}-6-[(2,2-di-fenil-etil)amino]-*N*-{2-[({[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino}-carbonil)amino]etil}-9*H*-purina-2-carboxamida;

2-[({[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]amino}carbonil)amino]-etilcarbamato de *terc*-butilo;

dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]urea; o

N-(2-aminoetil)-*N'*-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]urea.

78.- Un compuesto de la fórmula:



(I)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la cual

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 o fluorenilo, estando dicho alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de fenilo y naftilo, estando dichos fenilo y naftilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo o ciano;

R^2 es H o alquilo C_1-C_6;

o bien, R^3 y R^4, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo u homopiperazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de nitrógeno o carbono del anillo con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con $-NR^6R^7$,

o bien, R^3 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo y R^4 es

(a) azetidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilo u homopiperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, o het, o

(b) -(alquileno C_2-C_6)-R^8, o

(c) -(alquileno C_1-C_6)-R^{13};

R^5 es CH_2OH o $CONR^{14}R^{14}$;

R^5 es CH_2OH o $CONR^{14}R^{14}$;

R^6 y R^7 son, o bien cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 o, considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, estando dichos azetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo sustituidos opcionalmente con alquilo C_1-C_6;

R^8 es (i) azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o tetrahidroisoquinolin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, R^9R^9N-alquilo C_1-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^9$ o alcanoílo C_2-C_5, y sustituido opcionalmente en un átomo de carbono del anillo no adyacente a un átomo de nitrógeno del anillo con fluoro-alcoxi C_1-C_6, halo, $-OR^9$, ciano, $-S(O)_mR^{10}$, $-NR^9R^9$, $-SO_2R^9R^9$, $-NR^9COR^{10}$ o $-NR^9SO_2R^{10}$, y estando dichos piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo sustituidos opcionalmente en el átomo de nitrógeno del anillo no unido al grupo alquileno C_2-C_6 con alquilo C_1-C_6, fenilo, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_2-C_6, R^9R^9N-alquilo C_2-C_6, fluoro-alquilo C_1-C_6, alcanoílo C_2-C_5, $-COOR^{10}$, cicloalquilo C_3-C_8, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^9$ o $-CONR^9R^9$, o

(ii) $NR^{11}R^{12}$;

R^9 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{10} es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o bencilo;

R^{12} es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, bencilo, fluoro-alquilo C_1-C_6, $-CONR^9R^9$, $-COOR^{10}$, alcanoílo C_2-C_5 o $-SO_2NR^9R^9$;

R^{13} es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo o ciano;

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con ciclopropilo;

R^{15} es H o alquilo C_1-C_6;

m es 0, 1 ó 2;

X es alquileno C_2-C_3 no ramificado sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8;

Y es CO, CS, SO_2 o C=N(CN); y

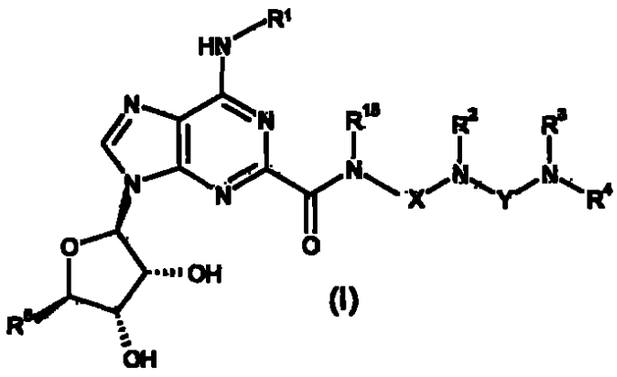
"het" utilizando en la definición de R^4, es un heterociclo unido a C, con anillo de 4 a 6 miembros, que tiene o bien de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno en el anillo y un heteroátomo de oxígeno o de azufre en el anillo, sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, cicloalcoxi C_3-C_8, hidroxi, oxo o halo.

317
314

RESUMEN

DERIVADOS DE 2-AMINOCARBONIL-9H-PURINA

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula:



(I)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y a procesos para la preparación de, compuestos intermedios utilizados en la preparación de, composiciones que contienen dichos derivados, y sus usos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:
RUDDOCK, K.S.
PFIZER LIMITED
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

UK PATENT DEPARTMENT
-2 APR 2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	27/03/2002

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
PC510921AKSR	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 01/00973	05/06/2001	06/06/2000

Applicant

PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	KEMLE S Y G Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (July 1992) P20473

3 T O
316

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
PCS10921AKSR		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 01/00973	05/06/2001	06/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07H19/167		
Applicant		
PFIZER LIMITED et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
17/09/2001	22/03/2002
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	BYWATER M R +49-89-2399-2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/ IB 01/ 00973

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Int al Application No
PCT/IB 01/00973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H19/167 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 77018 A (PFIZER LTD ;MANTELL SIMON JOHN (GB); MONAGHAN SANDRA MARINA (GB);) 21 December 2000 (2000-12-21) the whole document	1-78
A	WO 00 23457 A (PFIZER LTD ;MANTELL SIMON JOHN (GB); MONAGHAN SANDRA MARINA (GB);) 27 April 2000 (2000-04-27)	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 September 2001	12/09/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bardill, W

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/IB 01/00973

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0077018	A	21-12-2000	AU	4944300 A	02-01-2001
WO 0023457	A	27-04-2000	AU	5879299 A	08-05-2000
			BR	9914526 A	03-07-2001
			EP	1121372 A	08-08-2001

~~324~~
319

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADO
PATENTE DE INVENCIÓN X MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud		
Representación gráfica y fotografica 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 solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificacion 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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02101294 00000000 Folios 323
Fecha (MM/DD): 2002-11-07 16 25 14
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

325
320

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
PFIZER INC.

Oficio N° 06367

ASUNTO:

Radicación N°	02-101294
Solicitud Internacional	PCT/IB01/00973
Fecha inicio fase nacional	06/01/2003I
Trámite	011
Evento	379
Actuación	330
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 AGO. 2003.

202049