OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-070607- -00000-0000
Fecha: 2007-07-11 17:02:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 364

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2007/000108**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: ROBIN ALEC FAIRHURST, ROGER JOHN TAYLOR
Dirección: Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/000217 Fecha Enero 12, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/074925 Fecha Julio 20, 2006

6

Título (54) DERIVADOS DE PURINA QUE ACTUAN COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR A2A

Clasificación Internacional (51) C07D 473/00, A61P 11/08, A61K 31/52.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Enero 14, 2005	0500785.1

9

Comprobante de pago No. 07-51,882 **Fecha** 28 de Junio de 2007

(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. **Ver Expediente 06-076.505. Adjunto Copia Simple**
- [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).
- [ ] 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 CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

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

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Rienen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 378 - 1993 Ministerio

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Decreto 376 - 1993 Ministerio...

7
7

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Cannonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

8

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prof.Nr. 975 /2006

Caso de Patente: PR/4-34115A/HO 126

10
10

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. **Robin Alec FAIRHURST, y 2. Roger John TAYLOR**

Domiciliados respectivamente en

(1) Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB Gran Bretaña,

y

(2) Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB Gran Bretaña,

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS ORGANICOS

Presentada* en el RO el 12.01.2006, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2006/000217, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de la Gran Bretaña presentada el 14 de enero de 2006 y de acuerdo con las solicitud número 0500785.1, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de

protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 5 de enero de 2006.
Robin Alec FAIRHURST, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 5 de enero de 2006.
Roger John TAYLOR, (firma ilegible) L.S.

12

12

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Sr. **Robin Alec Fairhurst**, ciudadano de Gran Bretaña, nacido el 16 de septiembre de 1965, y el Sr. **Roger John Taylor,** ciudadano de Gran Bretaña, nacido el 12 de noviembre de 1963

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 31 días del mes de enero de 2006

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.: 118/2006

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de una invención titulada: "Compuestos Organicos" firmada por (1) **Robin Alec FAIRHURST**, y (2) **Roger John TAYLOR**; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	[Firma llegible]	[Firma llegible]
Nombre:	June Violet Mentel	Ella Rutschmann
Cargo:	Profesionales administrativos en Propiedad Industrial	
Fecha:	_____.	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de arriba son firmas legítimas de la Sra. **June Violet Mentel** ciudadana de Crenchen/SO, Suiza, residente en Arlesheim/BL, Suiza, y la Sra. **Ella Rutschmann**, ciudadana de Lotzwil, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos actuando a nombre de **NOVARTIS AG,** en Basilea, Suiza, ambos como los poseedores del apoderado, ambos con la firma adjunta.

13

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 11días del mes de junio de 2007

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.: 1000/2007

COPIA FIEL Y VERDADERA

Basilea, Suiza, a los 11 días de Junio de 2007

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.: 1001/2007

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 12 DE JUNIO DE 2007
7. POR: LA CANCILLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 6'538/9'824
9. SELLO: DE LA CANCILLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
    Heidi Fischer

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: Propiedad Industrial

Fecha: 2007 (AAAA) 07 (MM) 11 (DD)

Recorrido: 17:02:40

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	070607	14	6
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

7 Folios ajustados con cordon azul y blanco con un sello contramarcado de "Dr. Mathias Staehelin Notar Basel" pegado en el folio N°7.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 July 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/074925 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 473/00 (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/000217

(22) International Filing Date: 12 January 2006 (12.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0500785.1 14 January 2005 (14.01.2005) GB

(71) Applicant *(for all designated States except AT, US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant *(for AT only)*: **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FAIRHURST, Robin, Alec** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). **TAYLOR, Roger, John** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agents: **DE WEERD, Peter** et al.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

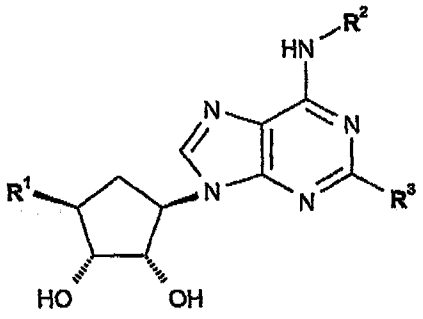
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

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: PURINE DERIVATIVES ACTING AS A2A RECEPTOR AGONISTS



(I)

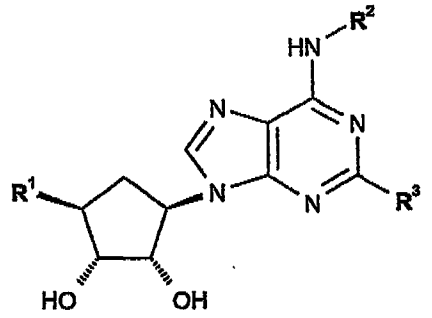
(57) Abstract: Compounds of formula (I) in free or salt form, wherein R^1, R^2 and R^3 have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating conditions mediated by activation of the adenosine A_{2A} receptor, especially inflammatory or obstructive airways diseases. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and a process for preparing the compounds are also described.

WO 2006/074925 A1

PURINE DERIVATIVES ACTING AS A2A RECEPTOR AGONISTS

This invention relates to organic compounds, their preparation and use as pharmaceuticals.

In one aspect, the present invention provides compounds of formula I



I

in free or salt form, wherein

R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_1-C_8-alkoxy, C_6-C_{10}-aryl, R^4 or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;

R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl;

R^3 is hydrogen, halo, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4,

-R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_7-C_{14}-aralkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkylamino, -NH-C(=O)-NH-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl or -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy;

R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and

R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

Terms used in the specification have the following meanings:

"Optionally substituted" means the group referred to can be substituted at one or more positions by any one or any combination of the radicals listed thereafter.

"N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur" as used herein, that is attached to the cyclopentyl moiety of the compound of formula I through a ring nitrogen atom. The N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group may be, for example a saturated or saturated, monocyclic or bicyclic heterocyclic group that is attached to the bound to that contains one, two, three or four ring nitrogen atoms. Preferably the N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group is a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, especially N-bonded pyrazolyl, N-bonded tetrazolyl, N-bonded triazolyl or N-bonded pyridinyl.

"Halo" or "halogen" as used herein may be fluorine, chlorine, bromine or iodine. Preferably halo is chlorine.

"C_1-C_8-alkyl" as used herein denotes straight chain or branched alkyl having 1 to 8 carbon atoms. Preferably C_1-C_8-alkyl is C_1-C_5-alkyl.

"C_2-C_8-alkenyl" as used herein denotes straight chain or branched hydrocarbon chains that contain 2 to 8 carbon atoms and one or more carbon-carbon double bonds. Preferably C_2-C_8-alkenyl is C_2-C_4-alkenyl".

"C_2-C_8-alkynyl" as used herein denotes straight chain or branched hydrocarbon chains that contain 2 to 8 carbon atoms and one or more carbon-carbon triple bonds and optionally one or more carbon-carbon double bonds. Preferably C_2-C_8-alkynyl is C_2-C_6-alkynyl".

"C_1-C_8-alkoxy" as used herein denotes straight chain or branched alkoxy having 1 to 8 carbon atoms. Preferably C_1-C_8-alkoxy is C_1-C_4-alkoxy.

"C_3-C_8-cycloalkyl" as used herein denotes cycloalkyl having 3 to 8 ring carbon atoms, for example a monocyclic group such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, any of which can be substituted by one or more, usually one or two, C_1-C_4-alkyl groups, or a bicyclic group such as bicycloheptyl or bicyclooctyl. Preferably C_3-C_8-cycloalkyl" is C_3-C_6-cycloalkyl.

"C_1-C_8-alkylamino" and "di(C_1-C_8-alkyl)amino" as used herein denote amino substituted respectively by one or two C_1-C_8-alkyl groups as hereinbefore defined, which may be the same or different. Preferably C_1-C_8-alkylamino and di(C_1-C_8-alkyl)amino are respectively C_1-C_4-alkylamino and di(C_1-C_4-alkyl)amino.

"C_1-C_8-alkylcarbonyl" and "C_1-C_8-alkoxycarbonyl" as used herein denote C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxy respectively as hereinbefore defined attached by a carbon atom to a carbonyl group. Preferably C_1-C_8-alkylcarbonyl and C_1-C_8-alkoxycarbonyl are C_1-C_4-alkylcarbonyl and C_1-C_4-alkoxycarbonyl respectively.

"C_3-C_8-cycloalkylcarbonyl" as used herein denotes C_3-C_8-cycloalkyl as hereinbefore defined attached by a carbon atom to a carbonyl group. Preferably C_3-C_8-cycloalkylcarbonyl is C_3-C_5-cycloalkylcarbonyl.

"C_3-C_8-cycloalkylamino" as used herein denotes C_3-C_8-cycloalkyl as hereinbefore defined attached by a carbon atom to the nitrogen atom of an amino group. Preferably C_3-C_8-cycloalkylamino is C_3-C_5-cycloalkylamino.

"C_6-C_{10}-aryl" as used herein denotes a monovalent carbocyclic aromatic group that contains 6 to 10 carbon atoms and which may be, for example, a monocyclic group such as phenyl or a bicyclic group such as naphthyl. Preferably C_6-C_{10}-aryl is C_6-C_8-aryl, especially phenyl.

"C_7-C_{14}-aralkyl" as used herein denotes alkyl, for example C_1-C_4-alkyl as hereinbefore defined, substituted by C_6-C_{10}-aryl as hereinbefore defined. Preferably C_7-C_{14}-aralkyl is C_7-C_{10}-aralkyl , especially phenyl-C_1-C_4-alkyl.

"C_1-C_8-alkylaminocarbonyl" and "C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl" as used herein denote C_1-C_8-alkylamino and C_3-C_8-cycloalkylamino respectively as hereinbefore defined attached by a carbon atom to a carbonyl group. Preferably C_1-C_8-alkylaminocarbonyl and C_3-C_8-cycloalkyl-aminocarbonyl are C_1-C_4-alkylaminocarbonyl and C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl respectively.

"C_5-C_{15}-carbocyclic group" as used herein denotes a carbocyclic group having 5 to 15 ring carbon atoms, for example a monocyclic group, either aromatic or non-aromatic, such as a cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl or phenyl, or a bicyclic group such as bicyclooctyl, bicyclononyl, bicyclodecyl, indanyl or indenyl, again any of which can be substituted by one or more, usually one or two, C_1-C_4-alkyl groups. Preferably the C_5-C_{15}-carbocyclic group is a C_5-C_{10}-carbocyclic group, especially phenyl, cyclohexyl or indanyl. The C_5-C_{15}-carbocyclic group can unsubstituted or substituted. Preferred substituents on the heterocyclic ring include halo, cyano, hydroxy, carboxy, amino, aminocarbonyl, nitro, C_1-C_{10}-alkyl, C_1-C_{10}-alkoxy and C_3-C_{10}-cycloalkyl, especially hydroxy or amino.

"5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur" as used herein may be, for example, a saturated or unsaturated monocyclic heterocyclic group such as furanyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, isotriazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, piperidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, triazinyl, oxazinyl or thiazolyl, or a saturated or unsaturated bicyclic heterocyclic group such as indolyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzothiofurazanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl. Preferred monocyclic heterocyclic groups include pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, pyridinyl and piperidinyl.

Preferred bicyclic heterocyclic groups include indolyl, quinolinyl and benzimidazolyl. The 5- to 12-membered heterocyclic group can be unsubstituted or substituted. Preferred substituents include halo, cyano, oxo, hydroxy, carboxy, amino, nitro, C_1-C_8-alkyl (optionally substituted by hydroxy), C_1-C_8-alkylsulfonyl, aminocarbonyl, C_1-C_8-alkylcarbonyl, C_1-C_8-alkoxycarbonyl, and C_1-C_8-alkoxy optionally substituted by aminocarbonyl. Especially preferred substituents include chloro, cyano, carboxy, amino, C_1-C_8-alkoxycarbonyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-alkyl optionally substituted by hydroxy.

"5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur" as used herein may be, for example, a saturated or unsaturated heterocyclic group such as furanyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, isotriazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, piperidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, triazinyl, oxazinyl or thiazolyl. Preferred 5- or 6-membered heterocyclic groups include pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, pyridinyl and piperidinyl. The 5- or 6-membered heterocyclic group can be unsubstituted or substituted. Preferred substituents include halo, cyano, oxo, hydroxy, carboxy, amino, nitro, C_1-C_8-alkyl (optionally substituted by hydroxy), C_1-C_8-alkylsulfonyl, aminocarbonyl, C_1-C_8-alkylcarbonyl, C_1-C_8-alkoxycarbonyl, and C_1-C_8-alkoxy optionally substituted by aminocarbonyl. Especially preferred substituents include chloro, cyano, carboxy, amino, C_1-C_8-alkoxycarbonyl, C_1-C_4-alkoxy and C_1-C_4-alkyl optionally substituted by hydroxy.

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

In compounds of formula I the following are suitable or preferred aspects of the invention either independently or in any combination:

R^1 suitably denotes a N-bonded 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1, 2, 3 or 4 ring nitrogen atoms that is optionally substituted at one position by oxo, methyl, ethyl, phenyl, or methyl substituted by hydroxyl. However R^1 is preferably a N-bonded 5-membered heterocyclic group containing 2, 3 or 4 ring nitrogen atoms that is substituted at one position by methyl, ethyl, phenyl, or methyl substituted by hydroxyl.

R^2 is suitably hydrogen or C_1-C_5-alkyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy or C_6-C_8-aryl optionally substituted by hydroxy. C_6-C_8-aryl is preferably phenyl. However R^2 is preferably hydrogen or C_2-C_5-alkyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy or phenyl optionally substituted by hydroxy. In one especially preferred aspect R^2 is 2,2-diphenyl-ethyl, 2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl, 6-phenethyl or 1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl. In another especially preferred aspect R^2 is hydrogen or propyl.

Preferred compounds of formula I in free or salt form include those where
R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_6-C_{10}-aryl or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl optionally substituted at one or two positions by hydroxy;
R^3 is halo, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 5-membered heterocyclic group containing 1 or 2 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_7-C_{14}-aralkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6,

-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkylamino, -NH-C(=O)-NH-di(C_1-C_4-alkyl)amino, or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl;
R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

Especially preferred compounds of formula I in free or salt form include those where
R^1 denotes a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by oxo, phenyl, methyl, ethyl or by methyl substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy or phenyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy;
R^3 is halo, C_2-C_6-alkynyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_6-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{10}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-benzyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_4-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by phenyl optionally substituted by phenoxy,
or R^3 is a N-bonded 5-membered heterocyclic group containing from 1 ring nitrogen atom, that group being optionally substituted by amino,
di(C_1-C_4-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-benzyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6,
-NH-C(=O)-C_1-C_4-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_6-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_4-alkyl,
-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-phenyl,
-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-phenyl-R^4,
-NH-C(=O)-NH-phenyl-SO_2NH_2, or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_4-alkylaminocarbonyl or C_3-C_6-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-R^4-benzyl, -NH-C(=O)-NH-R^6,

-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkylamino, -NH-C(=O)-NH-di(C_1-C_4-alkyl)amino, or -NH-C(=O)-NH-benzyl;
R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

In a second aspect, the present invention provides compounds of formula I in free or salt form, wherein

R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_1-C_8-alkoxy, C_6-C_{10}-aryl, R^4 or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;

R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl;

R^3 is hydrogen, halo, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl or -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy;

24
30

or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-R^6,
-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl or -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy;

R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and

R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

Preferred compounds of formula I in free or salt form include those where
R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_6-C_{10}-aryl or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl;
R^3 is halo, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by a C_5-C_{10}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{10}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-NH-R^6 or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl;
R^5 is a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and

R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

Especially preferred compounds of formula I in free or salt form include those where
R^1 denotes a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by oxo, C_6-C_8-aryl or by C_1-C_4-alkyl optionally substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_4-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_8-aryl; and
R^3 is halo, C_2-C_6-alkynyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_6-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{10}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_4-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_8-aryl optionally substituted by C_6-C_8-aryloxy,
or R^3 is pyrrolidinyl optionally substituted by amino,
or R^3 is a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by amino or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is C_1-C_4-alkylaminocarbonyl optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-NH-R^6 or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-aralkyl;
R^5 is a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

Especially preferred specific compounds of formula I include those described hereinafter in the Examples.

The compounds represented by formula I are capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. Pharmaceutically acceptable acid

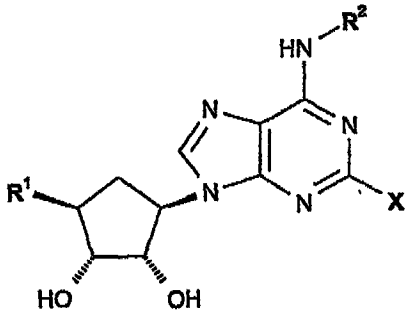
addition salts of the compound of formula I include those of inorganic acids, for example, hydrohalic acids such as hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid or hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, for example aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid and butyric acid, aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid, dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid, aromatic carboxylic acids such as benzoic acid, p-chlorobenzoic acid, diphenylacetic acid, *para*-biphenyl benzoic acid or triphenylacetic acid, aromatic hydroxy acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, cinnamic acids such as 3-(2-naphthalenyl)propenoic acid, *para*-methoxy cinnamic acid or *para*-
methyl cinnamic acid, and sulfonic acids such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid. These salts may be prepared from compounds of formula I by known salt-forming procedures.

Compounds of formula I which contain acidic, e.g. carboxyl, groups, are also capable of forming salts with bases, in particular pharmaceutically acceptable bases such as those well known in the art; suitable such salts include metal salts, particularly alkali metal or alkaline earth metal salts such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or salts with ammonia or pharmaceutically acceptable organic amines or heterocyclic bases such as ethanolamines, benzylamines or pyridine. These salts may be prepared from compounds of formula I by known salt-forming procedures.

The invention provides, in another aspect, a method of preparing a compound of formula I in free or salt form which comprises

(i) (A) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from

the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, reacting a compound of formula II



II

or a protected form thereof, wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and X is halo, with either a compound of formula III

$$H_2N—R^7 \qquad \text{III}$$

or a compound of formula IV

$$H—T \qquad \text{IV}$$

wherein R^7 is C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,

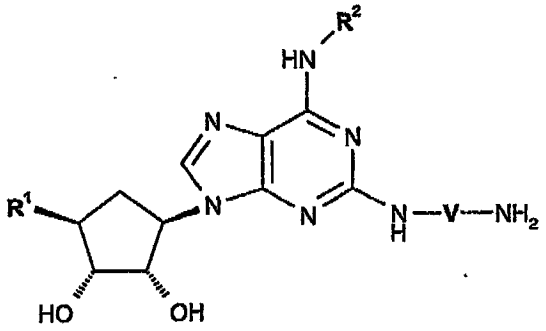
or R^7 is R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,

or R^7 is C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,

and T is an N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy,

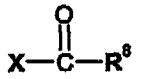
-NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl;

(B) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is C_1-C_8-alkylamino or C_3-C_8-cycloalkyl substituted by -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, reacting a compound of formula V



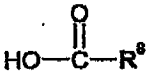
V

wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and V is C_1-C_8-alkylene or C_3-C_8-cycloalkyl, with a compound of formula VI



VI

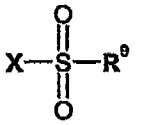
or an amide forming derivative of formula VII



VII

wherein X is a halogen, preferably chloro, and R^8 is C_1-C_8-alkyl, in the presence of a base;

(C) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is C_1-C_8-alkylamino substituted by -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, reacting a compound of formula IV wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and V is C_1-C_8-alkylene, with a compound of formula VIII



VIII

wherein X is a halogen, preferably chloro, and R^9 is C_1-C_8-alkyl, in the presence of a base;

29

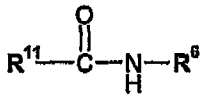
35

(D) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is C_2-C_8-alkynyl, reacting a compound of formula II or a protected form thereof, where R^1 and R^2 are as hereinbefore defined, with a compound of formula IX

$$R^{10}—C\equiv C—H \qquad \text{IX}$$

wherein R^{10} is C_1-C_8-alkyl, in the presence of a base and a catalyst;

(E) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is amino substituted by C_3-C_8-cycloalkyl substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, or R^3 is C_1-C_8-alkylamino substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, where R^6 is as hereinbefore defined, reacting a compound of formula V where R^1, R^2 and V are as hereinbefore defined, with either a compound of formula X



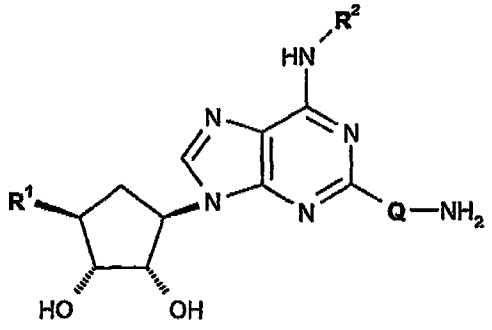
X

or a compound of formula XI

$$O=C=N—R^6 \qquad \text{XI}$$

wherein R^{11} is a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur and R^6 is as hereinbefore defined;

(F) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, where R^6 is as hereinbefore defined, reacting a compound of formula XII

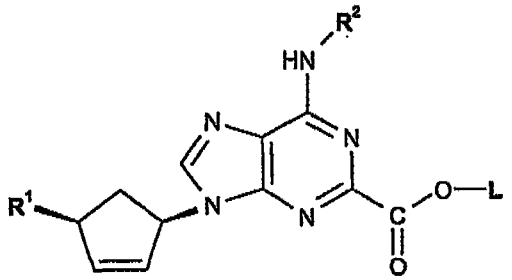


XII

wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and Q is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting

of oxygen and sulfur, with either a compound of formula X or a compound of formula XI, wherein R^6 and R^{11} are as hereinbefore defined;

(G) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is C_1-C_8-alkoxycarbonyl, dihydroxylating a compound of formula XIII



XIII

where R^1 and R^2 is as hereinbefore defined and L is C_1-C_8-alkyl;

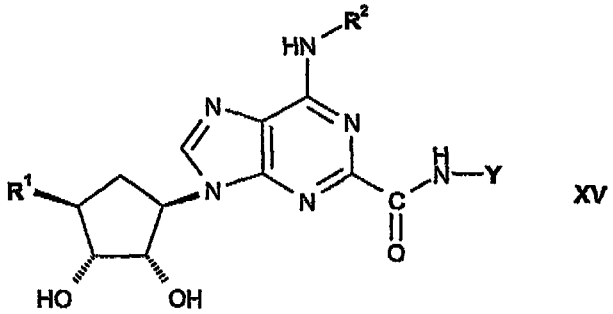
(H) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is C_1-C_8-alkylamino-carbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case optionally substituted by amino, or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5, reacting a compound of formula XIII where R^1 and R^2 is as hereinbefore defined and R^{12} is C_1-C_8-alkyl, with a compound of formula XIV



XIV

wherein Y is R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and Y is C_1-C_8-alkyl or C_3-C_8-cycloalkyl in either case optionally substituted by amino, or Y is R^5; or

(I) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is C_1-C_8-alkylamino-carbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, where R^6 is as hereinbefore defined, reacting a compound of formula XV



XV

wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and Y is C_1-C_8-alkyl or C_3-C_8-cycloalkyl in either case substituted by amino, or Y is R^5,C_1-C_8-alkyl or C_3-C_8-cycloalkyl in the presence of a base, with a compound of formula X or a compound of formula XI ,

wherein R^{11} is a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur and R^6 is as hereinbefore defined; and

(ii) removing any protecting groups and recovering the resultant compound of formula I in free or salt form.

Process variant (A) may be carried out using known procedures for reacting halides with amines, or analogously as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example dichlorobenzene, dimethylsulfoxide, acetonitrile, N-methyl-pyrrolidone (NMP), or 1,4-dioxane or mixtures thereof optionally in the presence of a catalyst, such as sodium iodide, and a base, such as triethylamine. Suitable reaction temperatures from 100° C to 250° C, preferably between 100° C to 240° C, for example by heating with microwave radiation.

Process variant (B) may be carried out using known procedures for reacting amines with carboxylic acids or acid halides to form amides, or analogously as hereinafter described in the Examples. The base is preferably diisopropylethylamine (DIPEA). The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, such as dry tetrahydrofuran (THF). Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Process variant (C) may be carried out using known procedures for reacting amines with alkylsulfonyl-halides to form alkylsulfonylamines, or analogously as hereinafter described in the Examples. The base is preferably diisopropylethylamine (DIPEA). The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, such as dry tetrahydrofuran (THF). Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Process variant (D) may be carried out using known procedures for reacting halides with alkynes, or analogously as hereinafter described in the Examples. The catalyst is preferably a palladium catalyst (together with a CuI salt) and the base is preferably butylamine. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, such as dimethylformamide (DMF). Suitable reaction temperatures from 40° C to 200° C, preferably 80° C to 160° C, especially about 120° C.

Process variant (E) may be carried out using known procedures for reacting amines with acyl-imidazoles or isocyanates, or analogously as hereinafter described in the Examples. R^{11} in

formula X is preferably imidazolyl. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example toluene and/or isopropyl alcohol. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Process variant (F) may be carried out using known procedures for reacting amines with acyl-imidazoles or isocyanates, or analogously as hereinafter described in the Examples. R^{11} in formula XII is preferably imidazolyl. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example toluene and/or isopropyl alcohol. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Process variant (G) may be carried out using known procedures for dihydroxylating unsaturated carbocyclic compounds, or analogously as hereinafter described in the Examples. Preferably a dihydroxylating agent is used, such as osmium tetroxide (OsO_4), either in a stoichiometrical amount or a catalytic amount, preferably together with a re-oxidant, such as N-methylmorpholine N-oxide (NMO), or alternatively using AD-mix-α or AD-mix-β. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

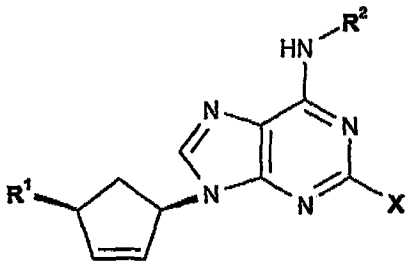
Process variant (H) may be carried out using known procedures for reacting esters with amines to form amides, or analogously as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, such as dry THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Process variant (I) may be carried out using known procedures for reacting primary or second amines with acyl-imidazoles or isocyanates, or analogously as hereinafter described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example toluene and/or isopropyl alcohol. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Where reference is made herein to protected functional groups or to protecting groups, the protecting groups may be chosen in accordance with the nature of the functional group, for example as described in Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999, which reference also describes procedures suitable for replacement of the protecting groups by hydrogen.

Compounds of formula I in free form may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula I can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as stereoisomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

Compounds of formula II may be prepared by dihydroxylating a compound of formula XVI

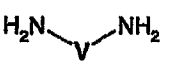


XVI

where R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and X is halo, preferably chloro, or analogously as hereinafter described in the Examples. Preferably a dihydroxylating agent is used, such as osmium tetroxide (OsO_4), either in a stoichiometrical amount or a catalytic amount, preferably together with a re-oxidant, such as N-methylmorpholine N-oxide (NMO), or alternatively using AD-mix-α or AD-mix-β. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Compounds of formula III or IV are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

Compounds of formula V may be prepared by reacting a compound of formula II where R^1, R^2 and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula XVII



XVII

where V is C_1-C_8-alkylene or C_3-C_8-cycloalkyl, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example NMP or CH_3CN. Suitable reaction temperatures from 150° C to 220° C.

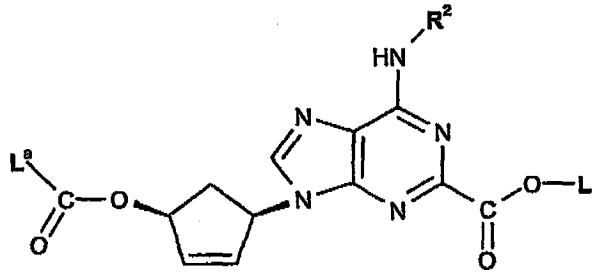
Compounds of formula VI, VII, VIII, IX, X or XI are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

Compounds of formula XII may be prepared by reacting a compound of formula II where where R^1, R^2 and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula XVIII

$$H—Q—NH_2 \qquad \textbf{XVIII}$$

where Q is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example DMSO. Suitable reaction temperatures from 80° C to 150° C.

Compounds of formula XIII may be prepared by reacting a compound of formula XIX



XIX

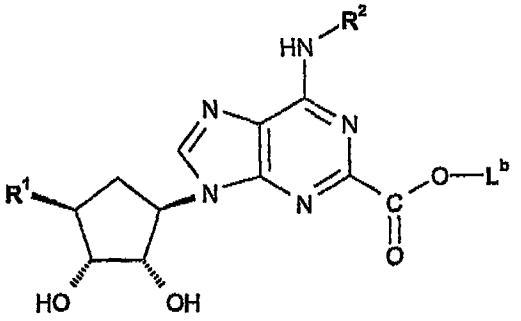
where R^2 and L are as hereinbefore defined and L^a is C_1-C_8-alkyl, preferably methyl, with a compouind of formula XX

$$H—R^1 \qquad \textbf{XX}$$

where R^1 is as hereinbefore defined, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 20° C to 80° C.

Compounds of formula XIV are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

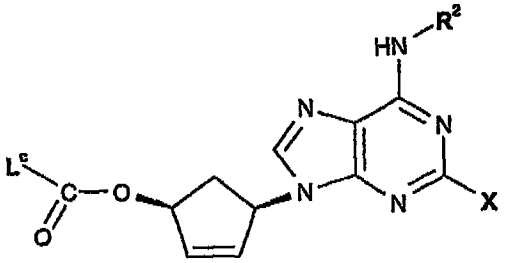
Compounds of formula XV may be prepared by reacting a compound of formula XXI



XXI

where R^1 and R^2 are as hereinbefore defined, and L^b is C_1-C_8-alkyl, preferably methyl, with compound of formula XVII where V is as hereinbefore defined, or analogously as herein described in the Examples. Suitable reaction temperatures from 80° C to 120° C.

Compounds of formula XVI may be prepared by reacting a compound of formula XXII

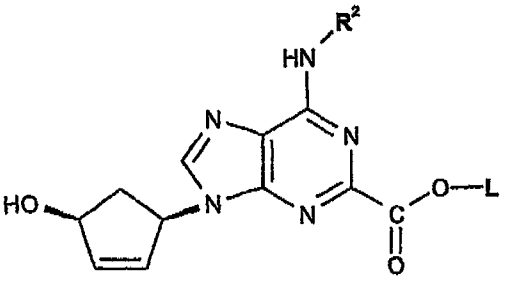


XXII

where R^1, R^2 and X are as hereinbefore defined with a compound of formula XX where R^1 is as hereinbefore defined, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 50° C.

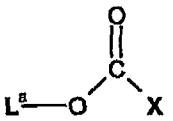
Compounds of formula XVII or XVIII are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

Compounds of formula XIX are prepared by reacting a compound of formula XXIII



XXIII

where R^2 and L are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXIV

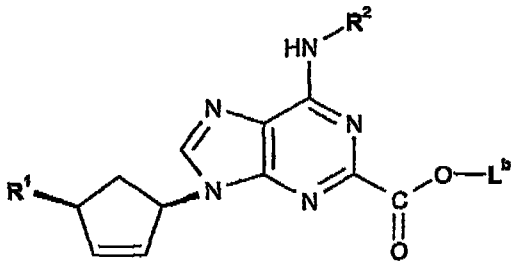


XXIV

where L^a is C_1-C_8-alkyl and X is halo, preferably chloro, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran, preferably in the presence of a base, for example pyridine. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Compounds of formula XX are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

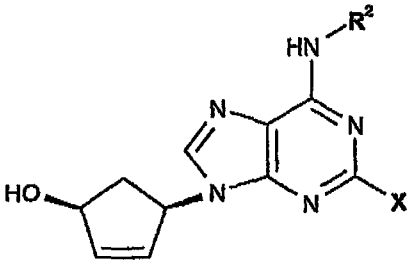
Compounds of formula XXI may be prepared by dihydroxylating a compound of formula XXV



XXV

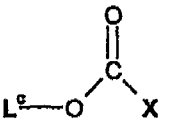
where R^1, R^2 and L^b are as hereinbefore defined, or analogously as hereinafter described in the Examples. Preferably a dihydroxylating agent is used, such as osmium tetroxide (OsO_4), either in a stoichiometrical amount or a catalytic amount, preferably together with a re-oxidant, such as N-methylmorpholine N-oxide (NMO), or alternatively using AD-mix-α or AD-mix-β. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Compounds of XXII may be prepared by reacting a compound of formula XXVI



XXVI

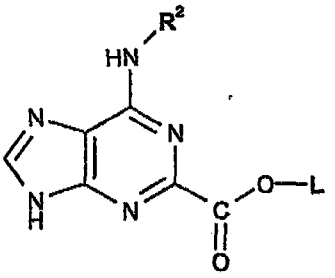
where R^2 and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXVII



XXVII

where L^c is C_1-C_8-alkyl and X is halo, preferably chloro, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran, preferably in the presence of a base, for example pyridine. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Compounds of formula XXIII may be prepared by reacting a compound of formula XXVIII

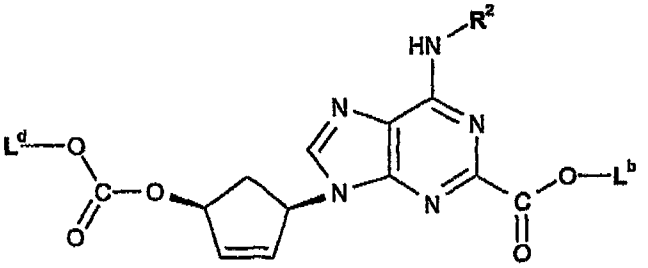


XXVIII

where R^2 and L are as hereinbefore defined, with (1S,4R)-cis 4-acetoxy-2-cyclopenten-1-ol in the presence of a base, such sodium hydride, and a catalyst, such as that generated from tetrakis(triphenylphosphine)palladium and triphenylphosphine, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran or dimethyl sulfoxide. Suitable reaction temperatures from 60° C to 100° C, preferably about 80° C.

Compounds of formula XXIV are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

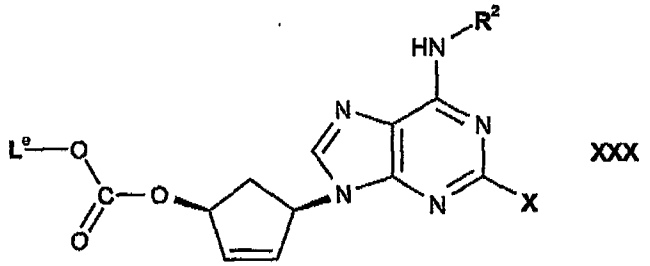
Compounds of formula XXV may be prepared by reacting a compound of formula XXIX



XXIX

where R^2 and L^b are as hereinbefore defined and L^d is C_1-C_8-alkyl, preferably methyl, with a compouind of formula XX where R^1 is as hereinbefore defined, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 50° C.

Compounds of formula XXVI may be prepared by reacting a coumpound of formula XXX



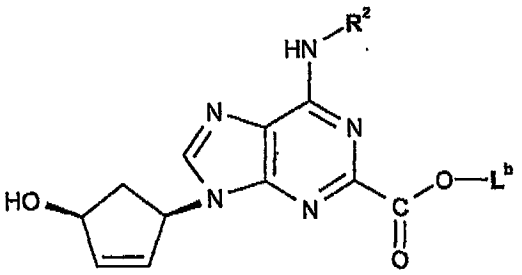
XXX

where R^2 and X are as hereinbefore defined and L^c is C_1-C_8-alkyl, preferably methyl, with a compouind of formula XX where R^1 is as hereinbefore defined, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out using an organic solvent, for example THF. Suitable reaction temperatures from 0° C to 50° C.

Compounds of formula XXVII are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

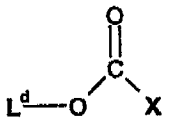
Compounds of XXVIII may be prepared by reacting a salt compound of formula XXVIII where R^2 and L are as hereinbefore defined with a silating agent, for example (N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide), or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example dry dichloromethane. Suitable reaction temperatures from 60° C to 100° C, preferably about 80° C. A preferred salt is 6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride, which is prepared using the method described in international patent application WO 01/94368.

Compounds of formula XXIX may be prepared by reacting a compound of formula XXI



XXXI

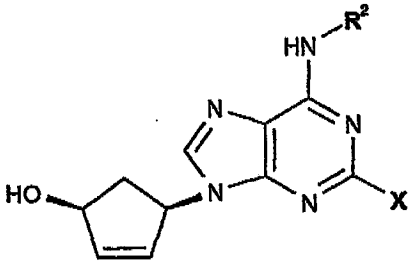
where R^2 and L^b are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXXII



XXXII

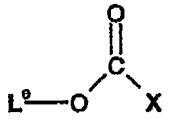
where L^d is C_1-C_8-alkyl and X is halo, preferably chloro, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran, preferably in the presence of a base, for example pyridine. Suitable reaction temperatures from 0° C to 50° C, preferably room temperature.

Compounds of formula XXX may be prepared by reacting a compound of formula XXXIII



XXXII

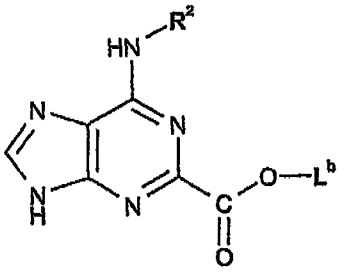
where R^2 and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula XXXIV



XXXIV

where L^e is C_1-C_8-alkyl and X is halo, preferably chloro, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran, preferably in the presence of a base, for example pyridine. Suitable reaction temperatures from 0° C to 40° C, preferably room temperature.

Compounds of formula XXXI may be prepared by reacting a compound of formula XXXV

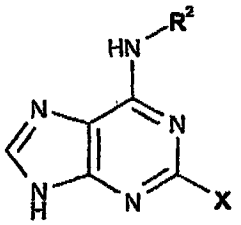


XXXV

where R^2 and L^b are as hereinbefore defined, with (1S,4R)-cis 4-acetoxy-2-cyclopenten-1-ol in the presence of a base, such sodium hydride, and a catalyst, such as that generated from tetrakis(triphenylphosphine)palladium and triphenylphosphine, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran or dimethyl sulfoxide. Suitable reaction temperatures from 60° C to 100° C, preferably about 80° C.

Compounds of formula XXXII are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

Compounds of formula XXXIII may be prepared by reactinmg acompound of formula XXXVI



XXXVI

where R^2 and X are as hereinbefore defined, with (1S,4R)-cis 4-Acetoxy-2-cyclopenten-1-ol in the presence of a base, such sodium hydride, and a catalyst, such as that generated from tetrakis(triphenylphosphine)palladium and triphenylphosphine, or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example deoxygenated tetrahydrofuran or dimethylsulf-oxide (DMSO). Suitable reaction temperatures from 40° C to 60° C, preferably about 50° C.

Compounds of formula XXXIV are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

Compounds of formuila XXXV may be prepared by reacting a salt compound of formula XXVV where R^2 and L^b are as hereinbefore defined with a silating agent, for example (N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide), or analogously as herein described in the Examples. The reaction is conveniently carried out in an inert environment, for example in argon, using an organic solvent, for example dry dichloromethane. Suitable reaction temperatures from 60° C to 100° C, preferably about 80° C. A preferred salt is 6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride, which is prepared using the method described in international patent application WO 01/94368.

Compounds of formula XXXVI are commercially available or may be obtained by known procedures for preparing such compounds, or analogously as herein described in the Examples.

Compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are useful as pharmaceuticals. In particular, they activate the adenosine A_{2A} receptor, i.e. they act as A_{2A} receptor agonists. Their properties as A_{2A} agonists may be demonstrated using the method described by L. J. Murphree *et al* in *Molecular Pharmacology* 61, 455-462 (2002).

Compounds of the Examples hereinbelow have K_i values below 3.0 μM in the above assay, and in most cases below 1.0 μM. For example, the compounds of Examples 1, 4, 7, 12, 22, 37, 40, 45, 47, 54, 64, 67, 77, 86, 96, 109, 127, 150 and 157 have K_i values of 0.197, 0.172, 0.043, 0.272, 0.138, 0.121, 0.067, 0.017, 0.010, 0.072, 0.049, 0.071, 0.020, 0.040, 0.002, 0.005, 0.003, 0.006 and 0.003 μM respectively.

Having regard to their activation of the adenosine A_{2A} receptor, compounds of formula I in free or pharmaceutically acceptable salt form, hereinafter alternately referred to as "agents of the invention", are useful in the treatment of conditions which respond to the activation of the adenosine A_{2A} receptor, particularly inflammatory or allergic conditions. Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

Accordingly, agents of the invention are useful in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases, resulting, for example, in reduction of tissue damage, airways inflammation, bronchial hyperreactivity, remodelling or disease progression. Inflammatory or obstructive airways diseases and conditions to which the present invention is applicable include acute lung injury (ALI), adult/acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary, airways or lung disease (COPD, COAD or COLD), including chronic bronchitis or dyspnea associated therewith, emphysema, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular other inhaled drug therapy. The invention is also applicable to the treatment of bronchitis of whatever type or genesis including, e.g., acute, arachidic, catarrhal, croupus, chronic or phthinoid bronchitis. Further inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by airways obstruction, whether chronic or acute, and occasioned by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis, including, for example, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis and byssinosis.

Other inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma, mild asthma, moderate asthma, severe asthma,

bronchitic asthma, exercise-induced asthma, occupational asthma and asthma induced following bacterial infection. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g. of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g. of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvement in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e. therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, for example anti-inflammatory (e.g. cortico-steroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may in particular be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognised asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterised by asthma attack, e.g. between the hours of about 4 to 6 am, i.e. at a time normally substantially distant from any previously administered symptomatic asthma therapy.

Having regard to their anti-inflammatory activity, in particular in relation to inhibition of eosinophil activation, agents of the invention are also useful in the treatment of eosinophil related disorders, e.g. eosinophilia, in particular eosinophil related disorders of the airways (e.g. involving morbid eosinophilic infiltration of pulmonary tissues) including hyper-eosinophilia as it effects the airways and/or lungs as well as, for example, eosinophil-related disorders of the airways consequential or concomitant to Löffler's syndrome, eosinophilic pneumonia, parasitic (in particular metazoan) infestation (including tropical eosinophilia), bronchopulmonary aspergillosis, polyarteritis nodosa (including Churg-Strauss syndrome), eosinophilic granuloma and eosinophil-related disorders affecting the airways occasioned by drug-reaction.

Agents of the invention are also useful in the treatment of inflammatory or allergic conditions of the skin, for example psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, alopecia areata, erythema multiforma, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, urticaria, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphisus, epidermolysis bullosa acquisita, and other inflammatory or allergic conditions of the skin.

Agents of the invention may also be used for the treatment of other diseases or conditions, in particular diseases or conditions having an inflammatory component, for example, treatment of diseases and conditions of the eye such as conjunctivitis, keratoconjunctivitis sicca, and vernal conjunctivitis, diseases affecting the nose including allergic rhinitis, and inflammatory disease in which autoimmune reactions are implicated or having an autoimmune component or aetiology, including autoimmune haematological disorders (e.g. haemolytic anaemia, aplastic anaemia, pure red cell anaemia and idiopathic thrombocytopenia), systemic lupus erythematosus, polychondritis, sclerodoma, Wegener granulamatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, Steven-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel disease (e.g. ulcerative colitis and Crohn's disease), endocrine opthalmopathy, Grave's disease, sarcoidosis, alveolitis, chronic hypersensitivity pneumonitis, multiple sclerosis, primary billiary cirrhosis, uveitis (anterior and posterior), keratoconjunct-ivitis sicca and vernal keratoconjunctivitis, interstitial lung fibrosis, psoriatic arthritis and glomerulonephritis (with and without nephrotic syndrome, e.g. including idiopathic nephrotic syndrome or minal change nephropathy).

Other diseases or conditions which may be treated with agents of the invention include diabetes, e.g. diabetes mellitus type I (juvenile diabetes) and diabetes mellitus type II, diarrheal diseases, ischemia/reperfusion injuries, retinopathy, such as diabetic retinopathy or hyperbaric oxygen-induced retinopathy, conditions characterised by elevated intraocular pressure or secretion of ocular aqueous humor, such as glaucoma, ischemic tissue/organ damage from reperfusion and bedsores.

The effectiveness of an agent of the invention in inhibiting inflammatory conditions, for example in inflammatory airways diseases, may be demonstrated in an animal model, e.g. a mouse or rat model, of airways inflammation or other inflammatory conditions, for example as described by Szarka et al, *J. Immunol. Methods* (1997) 202:49-57; Renzi et al, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., *J. Clin. Invest.* (1995) 96:2924-2931; Cernadas et al (1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8; and Fozard et al (2002) *European Journal of Pharmacological* 438, 183-188.

The agents of the invention are also useful as co-therapeutic agents for use in combination with other drug substances such as anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine or anti-tussive drug substances, particularly in the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, for example as potentiators of therapeutic

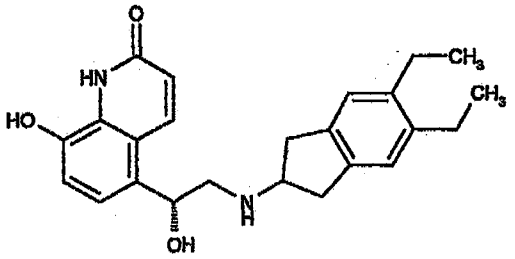
activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs.

An agent of the invention may be mixed with the other drug substance in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance.

Accordingly the invention includes a combination of an agent of the invention as hereinbefore described with an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine or anti-tussive drug substance, said agent of the invention and said drug substance being in the same or different pharmaceutical composition.

Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, in particular glucocorticosteroids such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 and WO 04/26248; LTD4 antagonists such as montelukast and zafirlukast; PDE4 inhibitors such cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), and those disclosed in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 and WO 05/090345; and adenosine A_{2B} receptor antagonists such as those described in WO 02/42298.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, in particular ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts and CHF 4226 (Chiesi), and glycopyrrolate, but also those described in EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 and WO 04/05285; and beta-2 adrenoceptor agonists such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 0075114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially a compound of formula



and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/16601, and also compounds of EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/089892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 and WO 05/07908.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist / muscarinic antagonists such as those disclosed in US 2004/0167167, WO 04/74246, WO 04/74812 and US 2004/0242622.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841.

Other useful combinations of agents of the invention with anti-inflammatory drugs are those with antagonists of chemokine receptors, e.g. CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularly CCR-5 antagonists such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D, Takeda antagonists such as N-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methylphenyl)-5H-benzo-cyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]tetrahydro-N,N-dimethyl-2H-pyran-4-amin-ium chloride (TAK-770), and CCR-5 antagonists described in US 6166037 (particularly claims 18 and 19), WO 00/66558 (particularly claim 8), WO 00/66559 (particularly claim 9), WO 04/018425 and WO 04/026873.

In accordance with the foregoing, the invention also provides a method for the treatment of a condition responsive to activation of the adenosine A_{2A} receptor, for example an inflammatory or allergic condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease, which comprises administering to a subject, particularly a human subject, in need thereof a compound of formula I in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt. In another aspect the invention provides a compound of formula I, in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition responsive to activation of the adenosine A_{2A} receptor, particularly an inflammatory or obstructive airways disease.

The agents of the invention may be administered by any appropriate route, e.g. orally, for example in the form of a tablet or capsule; parenterally, for example intravenously; by inhalation, for example in the treatment of inflammatory or obstructive airways disease; intranasally, for example in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin, for example in the treatment of atopic dermatitis; or rectally, for example in the treatment of inflammatory bowel disease.

In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor. The composition may contain a co-therapeutic agent such as an anti-inflammatory, broncho-dilatory, antihistamine or anti-tussive drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems,

e.g. patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, for example, a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, for example, the compound of formula I having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture e.g. magnesium stearate, typically 0.05-2.0% magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, for example, the compound of formula I either dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent such as ethanol or propylene glycol and a stabiliser, which may be a surfactant.

The invention includes (A) a compound of formula I in inhalable form, e.g. in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g. micronised, form, (B) an inhalable medicament comprising a compound of formula I in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising a compound of formula I in inhalable form in association with an inhalation device; and (D) an inhalation device containing a compound of formula I in inhalable form.

Dosages of compounds of formula I employed in practising the present invention will of course vary depending, for example, on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.005 to 10 mg, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.05 to 100 mg.

The invention is illustrated by the following Examples.

49

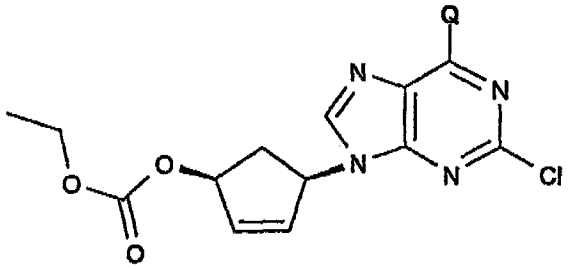
55

EXAMPLES

Abbreviations used are as follows: CDI is 1,1'-carbonyldiimidazole, DCM is dichloromethane, DIPEA is diisopropylethylamine, DMF is dimethylformamide, THF is tetrahydrofuran, HPLC is high Performance Liquid Chromatography, DMSO is dimethyl sulfoxide, HCl is hydrochloric acid, TFA is trifluoroacetic acid, and DMAP is 4-dimenthylaminopyridine.

Preparation of intermediates

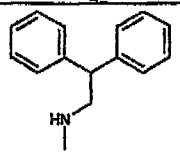
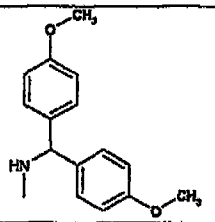
The following intermediates of formula (A)



A

are shown in Table 1 below, their method of preparation being described hereinafter.

TABLE 1

Intermediate	Q	M/s (MH+)
AA		504
AB		-
AC	Cl	343

Intermediate AA

Carbonic acid (1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester

AA1) (2-Chloro-9H-purin-6-yl)-(2,2-diphenyl-ethyl)-amine:
2,6-Dichloropurine (20.00 g, 106 mmol) is dissolved in THF (250 ml) under an atmosphere of argon. Diisopropylamine (16.38 g, 127 mmol) is added followed by 2,2-diphenylethyl-amine(25.00 g, 127 mmol) and the reaction mixture is stirred at 50 °C. The reaction is shown to be complete by LCMS after 6 hours. 50% of the solvent is removed *in vacuo* and replaced with MeOH. The resulting precipitate is filtered off and dried to give the title compound. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz); 8.05(br s, 1H), 7.35-7.10(m, 10H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), MS (ES+) *m/e* 350 (MH^+).

AA2) (1S,4R)-4-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enol:
(2-Chloro-9H-purin-6-yl)-(2,2-diphenyl-ethyl)-amine (12.92 g, 36.97 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated THF (100 mL) and dry DMSO (2 mL) are added and the suspension is cooled on an ice-bath. Sodium hydride 95% (0.89 g, 36.97 mmol) is then slowly added and the solution is stirred at room temperature for 30 minutes. (1S,4R)-cis 4-Acetoxy-2-cyclopenten-1-ol (5.00 g. 35.20 mmol) and triphenyl-phosphine (1.38 g, 5.28 mmol) are placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated THF (50 mL) is added. This solution is added to the anion solution via syringe. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.03 g, 1.76 mmol) is then added and the reaction mixture is stirred at 50 °C for 3 hours. The reaction mixture is allowed to cool and the solvent is removed *in vacuo*. The residue is taken up in dichloromethane (50 ml) and poured into vigorously stirring diethyl ether (300 mL). The precipitate is filtered off, the filtrate is taken and the solvent is removed *in vacuo* to give the title compound. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.65(m, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.50(m, 1H), 5.25(d, 1H), 4.85(t, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.15(d, 1H), MS (ES+) *m/e* 432 (MH^+).

AA3) Carbonic acid (1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester:
(1S,4R)-4-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enol (3.00 g, 6.95 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry THF (100 mL) is added followed by dry pyridine (1.10 g, 13.90 mmol). Ethyl chloroformate (3.02 g, 27.80 mmol) is added slowly and the reaction mixture is stirred at room temperature for 4 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the residue is partitioned between dichloromethane (200 mL) and 10 % citric acid (200 mL). The organic layer is washed with water (150 ml) and brine (150 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, iso-hexane /

ethyl acetate 2:1). ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 4.20(q, 2H), 3.10(m, 1H), 1.95(d, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 504 (MH^+).

Intermediate AB

Carbonic acid (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester

AB1) Bis-(4-methoxy-phenyl)-methanone oxime

4,4'-Dimethoxybenzophenone (25 g, 103 mmol) is suspended in ethanol (150 mL) and pyridine (30 mL). Hydroxylamine hydrochloride (21.50 g, 310 mmol) is added and the reaction mixture is refluxed for 3 hours. The reaction mixture is allowed to cool and the solvent is removed *in vacuo*. The residue is partitioned between ethyl acetate (500 mL) and water (500 mL). The organic layer dried is over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The title compound is obtained following crystallisation from ethylacetate/ cyclohexane. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70(s, 1H), 7.40 (d of d, 4H), 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H).

AB2) C,C-Bis-(4-methoxy-phenyl)-methylamine

Bis-(4-methoxy-phenyl)-methanone oxime (20 g, 77.82 mmol) is suspended in ammonia (450 mL) and ethanol (90 mL). Ammonium acetate (3.00 g, 38.91 mmol) is added followed by the portion-wise addition of zinc dust (25.29 g, 389.1 mmol). Once the addition is complete the reaction mixture is slowly heated to 50 °C. When the effervescence has ceased the reaction mixture is refluxed for 4 hours. The reaction mixture is allowed to cool and ethyl acetate is added (250 mL). The reaction mixture is filtered through Celite® and the phases are separated. The organic layer dried is over $MgSO_4$, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10(s, 1H), 3.75(s, 6H).

AB3) Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-(2-chloro-9H-purin-6-yl)-amine:

The title compound is prepared from 2,6-dichloropurine and C,C-Bis-(4-methoxy-phenyl)-methylamine (AB2) using a procedure analogous to that of Intermediate AA1. ^{1}H nmr (d_6-DMSO, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.90(d, 4H), 3.75(s, 6H), 3.15(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 396 (MH^+).

AB4) (1S,4R)-4-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enol:

The title compound is prepared from Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-(2-chloro-9H-purin-6-yl)-amine (AB3) using a procedure analogous to that of Intermediate AA2. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 9.10(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.30(d, 4H), 6.90(d, 4H), 6.55(d, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.30(d, 1H), 4.70(m, 1H), 3.70(s, 6H), 2.90(m, 1H), 1.70(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 478 (MH^+).

AB5) 3-Oxy-benzotriazole-1-carboxylic acid ethyl ester:

The title compound is prepared from 1-hydroxybenzotriazole by the procedure of Wuts, Peter G. M. et al Organic Letters (2003), 5(9), 1483-1485. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.55(t, 1H), 4.60(q, 2H), 1.55(t, 3H).

AB6) Carbonic acid (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester:

(1S,4R)-4-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enol (8.00 g, 16.75 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry pyridine (80 mL) is added followed by diisopropylamine (16 mL). A catalytic amount of DMAP is added followed by 3-oxy-benzotriazole-1-carboxylic acid ethyl ester (6.94 g, 33.50 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature. The reaction is shown to be complete by TLC after 18 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the residue is partitioned between ethyl acetate (500 mL) and 2M HCl (200mL). The organic layer is washed with water (150 ml) and brine (150 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, dichloro-methane / methanol 50:1). ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.80(s, 1H), 7.25(d of d, 4H), 6.85(d of d, 4H), 6.65(m, 1H), 6.50(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.25(q, 2H), 3.80(s, 6H), 3.10(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.35(t, 3H).

Intermediate AC

Carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester

AC1) (1S,4R)-4-(2,6-Dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enol:

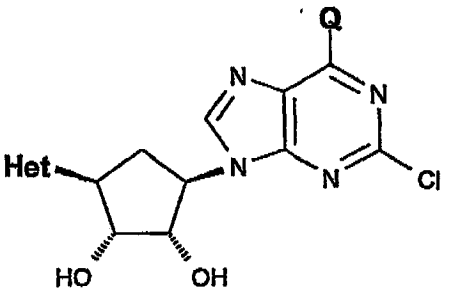
2,6-Dichloropurine (10 g, 52.90 mmol), (1S,4R)-cis 4-Acetoxy-2-cyclopenten-1-ol (10 g. 70.40 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (3.20 g, 3.50 mmol) and polymer supported triphenylphosphine (~3mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol) are placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated THF (80 mL) is added and the reaction mixture is

53
54

stirred gently for 5 minutes. Triethylamine (20 mL) is added and the reaction mixture is stirred at 50 °C. The reaction is shown to be complete by LCMS after 1hour. The reaction mixture is allowed to cool, the polymer supported triphenylphosphine is filtered off and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, dichloromethane / methanol 25:1). ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 271 (MH^+).

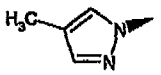
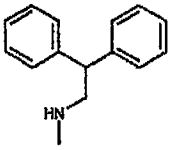
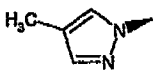
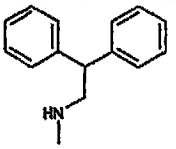
AC2) Carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester: The title compound is prepared from (1S,4R)-4-(2,6-Dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enol (AC1) using a procedure analogous to that of Intermediate AA3. Purification by crystallisation from MeOH. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 343 (MH^+).

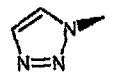
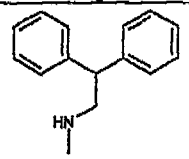
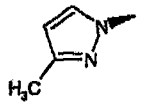
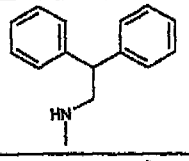
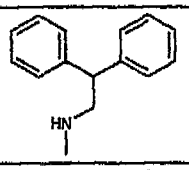
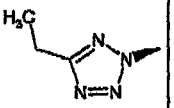
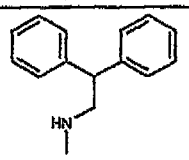
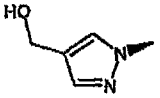
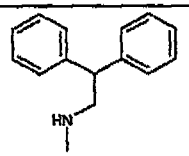
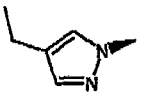
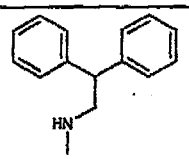
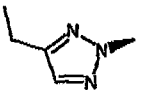
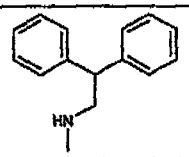
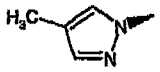
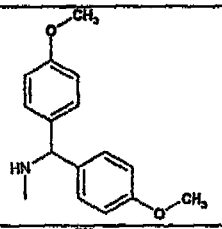
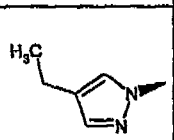
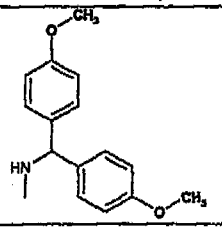
The following intermediates of formula (B)



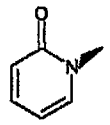
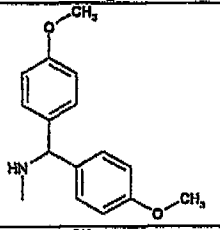
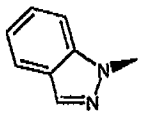
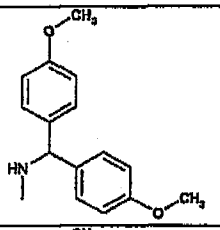
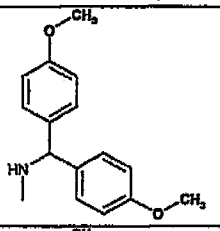
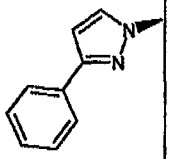
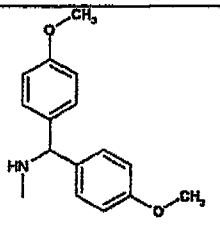
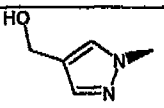
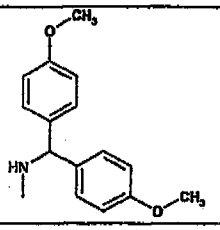
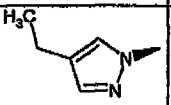
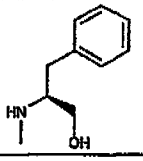
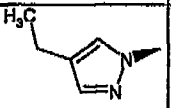
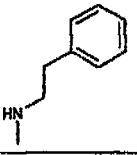
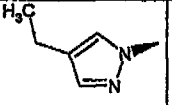
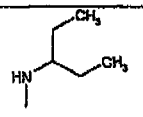
are shown in the Table 2 below, the method of preparation being described hereinafter.

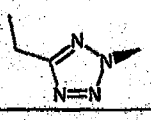
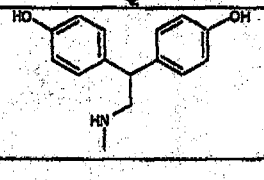
TABLE 2

Intermediate	Het	Q
BA1		
BA2		

Intermediate	Het	Q
BA3		
BA4		
BA5		
BA6		
BA7		
BA8		
BA9		
BB1		
BB2		

55
61

Intermediate	Het	O
BB3		
BB4		
BB5		
BB6		
BB7		
BC1		
BD1		
BE1		

Intermediate	Het	Q
BF1		

Intermediate BA1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

a) (2-Chloro-9-[(1R,4S)-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purin-6-yl)-(2,2-diphenyl-ethyl)-amine:

Carbonic acid (1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AA) (2.00 g, 3.97 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated THF (20 mL) is added followed by 4-methyl-pyrazole (0.36 g, 4.37 mmol) and triphenylphosphine (0.16 g, 0.60 mmol). Tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium(0) (0.23 g, 0.20 mmol) is then added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, iso-hexane / ethyl acetate 1:2). ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.10(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 12H), 6.25(m, 1H), 6.10(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.70(m, 1H), 5.35(m, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.05(s, 3H), MS (ES+) *m/e* 496 (MH^+).

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol:

(2-Chloro-9-[(1R,4S)-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purin-6-yl)-(2,2-diphenyl-ethyl)-amine (step 1)(1.50 g, 3.03 mmol) is dissolved in THF (30 mL). N-methyl-morpholine N-oxide (0.71 g, 6.06 mmol) is added followed by osmium tetroxide (3 mL, 4 % in water). The reaction mixture is stirred at room temperature for18 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, dichloromethane / methanol 25:1). ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.90(br s, 1H), 7.40-7.15(m, 12H), 5.95(m, 1H), 5.65(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.30(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.10(s, 3H), MS (ES+) *m/e* 531 (MH^+).

Intermediate BA2-BA5

These compounds are namely,

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA2);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-[1,2,3]triazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA3);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA4);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-pyrazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA5);

are prepared by an analogous procedure to (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA1) by replacing 4-methylpyrazole in step 1 with the appropriate 5 membered nitrogen heterocycle.

Intermediate BA6

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol

a) 2,6-Dichloro-9-[(1R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purine:

Carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) (3 g, 8.75 mmol), 5-Ethyl-2H-tetrazole (0.94 g. 9.62 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.40 g, 0.44 mmol) and triphenylphosphine (0.35 g, 1.32 mmol) are placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated THF (40 mL) is added and the reaction mixture is stirred gently for 5 minutes. Triethylamine (20 mL) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture is allowed to cool and the solvent is removed *in vacuo*. The residue was taken up in methanol (50 mL) and the solid was filtered off – product. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.55(s, 1H), 6.35(m, 1H), 6.25(m, 1H), 6.05(m, 1H), 5.90(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.85(q, 2H), 2.30(m, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 351 (MH^+).

b) {2-Chloro-9-[(1R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-diphenyl-ethyl)-amine:

2,6-Dichloro-9-[(1R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purine (step 1) (0.2 g, 0.57 mmol) is dissolved in THF (5 ml) under an atmosphere of argon. Diisopropylamine (0.088 g, 0.68 mmol) is added followed by 2,2-diphenylethylamine(0.123 g, 0.63 mmol) and

the reaction mixture is stirred at 50 °C for 4 hours. The solvent is removed *in vacuo* and residue is partitioned between dichloromethane (20 mL) and 2M HCl (20 mL). The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ (20 mL), water (20 ml) and brine (20 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed *in vacuo* to give the title compound. ^1H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.30-7.10(m, 10H), 6.30(m, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.80(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.35(m, 1H), 2.85(q, 2H), 2.20(m, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 512 (MH^+).

c) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol:

The title compound is prepared from {2-chloro-9-[(1R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purin-6-yl}-(2,2-diphenyl-ethyl)-amine (step 1)using a procedure analogous to that of Intermediate BA1, step 2. Purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% TFA). ^1H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.45-7.15(m, 10H), 5.30(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.10(q, 2H), 3.05(m, 1H), 2.75(m, 1H), 1.25 (t, 3H), MS (ES+) *m/e* 546 (MH^+).

Intermediate BA7

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using the same procedure as Intermediate BA6, by replacing 5-Ethyl-2H-tetrazole with (1H-Pyrazol-4-yl)-methanol (step 1). MS (ES+) *m/e* 546 (MH^+).

Intermediate BA8

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA6) by replacing 5-ethyl-2H-tetrazole with 4-ethyl-1H-pyrazole (Intermediate CA) (first step a). MS (ES+) *m/e* 544.23 (MH^+)

Intermediate BA9

3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA6) by replacing 5-ethyl-2H-tetrazole with 4-ethyl-2H-[1,2,3]triazole (first step a). MS (ES+) *m/e* 545.24 (MH^+)

Intermediate BB1 - BB6

These compounds, namely,

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB1);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB2);

1-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro -purin-9-yl}-2,3-dihydroxy-cyclopentyl)-1H-pyridin-2-one (Intermediate BB3);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-Bis-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-indazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB4);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-Bis-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-pyrazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB5);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-Bis-(4-methoxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-(3-phenyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB6);

are prepared by an analogous procedure to 1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA1) by replacing Carbonic acid (1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AA) in step (a) with carbonic acid (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AB) and by replacing 4-methylpyrazole with the appropriate 5 membered nitrogen heterocycle.

Intermediate BB7

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

a) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-[4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-pyrazol-1-yl]-cyclopentane-1,2-diol:
The title compound is prepared by an analogous procedure to 1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA1) by replacing Carbonic acid (1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AA) in step 1 with Carbonic acid (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AB) and by replacing 4-methylpyrazole with 4-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-pyrazole . ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70(m, 4H), 7.50-7.20(m, 13H), 6.85(m, 4H), 6.60(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.70(m, 4H), 4.30(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 1.10(s, 9H).

b) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol:
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-[4-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-pyrazol-1-yl]-cyclopentane-1,2-diol (step 1) (0.2 g, 0.24 mmol) is placed in a flask with THF (0.5 mL). Tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 0.26 mL, 0.26 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, dichloromethane / methanol 25:1). MS (ES+) *m/e* 592 (MH^+).

Intermediate BC1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using the same procedure as Intermediate BA6, by replacing 5-ethyl-2H-tetrazole with 4-ethyl pyrazole (step 1) and by replacing 2,2-diphenylethylamine with (S)-2-amino-3-phenyl-propan-1-ol . LCMS (electrospray) : m/z [MH^+] 498.25 ^{1}H NMR (MeOD) : 1.25 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

Intermediate BD1

(1S,2R,3S,5R)-3-(2-Chloro-6-phenethylamino-purin-9-yl)-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using the same procedure as Intermediate BA6, by replacing 5-ethyl-2H-tetrazole with 4-ethyl pyrazole (step 1) and by replacing 2,2-diphenyl-ethylamine with phenylethylamine. LCMS (electrospray) : m/z [MH+] 468.20 ^{1}H NMR (MeOD) : 1.25 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

Intermediate BE1

(1R,2S,3R,5S)-3-(2-Chloro-6-(1-ethyl-propylamino-purin-9-yl)-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using the same procedure as Intermediate BA6, by replacing 5-ethyl-2H-tetrazole with 4-ethyl pyrazole (step 1) and by replacing 2,2-diphenyl-ethylamine with 1-ethyl-propylamine. LCMS (electrospray) : m/z [MH+] 434.23 ^{1}H NMR (MeOD) : 0.85 (t,9H), 1.15 (q, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

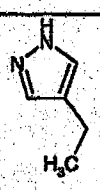
Intermediate BF1

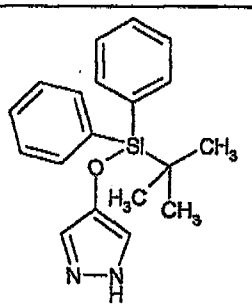
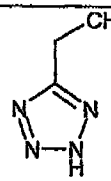
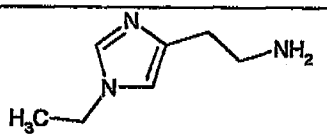
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from carbonic acid (1S,4R)-4-(2,6-dichloro-purin-9-yl)-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AC) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA6) by replacing 2,2-diphenylethylamine with 4,4'-(2-aminoethylidene)bis-phenol (second step b). MS (ES+) *m/e* 578.34 (MH+)

The following N-heterocyclic intermediates shown in Table 3 are used in the synthesis of intermediates of formula B the method of preparation being described hereinafter.

TABLE 3

Intermediate	Structure
CA	

CB	
CC	
CD	

Intermediate CA

4-Ethyl-1H-pyrazole

a) 4-Trimethylsilanylethynyl-1H-pyrazole:

4-Iodo-1H-pyrazole (20.0 g, 103 mmol) is dissolved in anhydrous THF (150 ml) and trimethylsilyl acetylene (72.8 ml, 515 mmol) is added under an inert atmosphere. Diethyl-amine (150 ml), bis-(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (10.8 g, 15 mmol) and copper iodide (2.9 g, 15 mmol) are added and the reaction mixture is left to stir at room temperature for 3 hours. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in diethyl ether and the insoluble impurities are filtered off. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in methanol and the insoluble impurities removed. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified by dry flash chromatography on silica gel eluting with a gradient system of diethyl ether : *iso*-hexane (20:80 to 100:0) to afford the title compound [MH^+] 165.07 ^1H NMR (DMSO) : 0.00(s, 9H), 7.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.90 (br s, 1H)

b) 4-Ethynyl-1H-pyrazole:

A solution of 4-trimethylsilanylethynyl-1H-pyrazole (6.5 g, 0.040 mol) in THF (50 ml) is treated with a solution of lithium hydroxide (0.95 g, 0.040 mol) in water (10 ml) and is left to stir at room temperature for 2 days. The reaction mixture is neutralized with acetic acid and

the solvent removed under reduced pressure. Water and dichloromethane are added to the residue. The precipitate is filtered off and the aqueous layer separated. The aqueous layer is washed with n-butanol and evaporated under reduced pressure to afford the title compound. [MH+] 93.04 ^{1}H NMR (MeOD): 3.30 (s, 1H), 7.70 (br s, 2H).

c) 4-Ethyl-1H-pyrazole:

A solution of 4-ethynyl-1H-pyrazole (0.74 g, 0.008 mol) in ethanol (40 ml) is treated with palladium on carbon (0.074 g, 10% by wt). The reaction mixture is hydrogenated for 18 hours, then the catalyst is filtered off and the filtrate is evaporated under reduced pressure to afford the title compound. [MH+] 97.07 ^{1}H NMR (MeOD) : 1.20 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 7.40 (s, 2H).

Intermediate CB

4-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-pyrazole

a) (1H-Pyrazol-4-yl)-methanol:

4-Ethylpyrazole carboxylate (10 g, 71.40 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry THF (100 mL) is added followed by the dropwise addition of lithium aluminium hydride (1M in THF, 100 mL, 100 mmol). Once the addition is complete the reaction mixture is stirred at 50 °C. The reaction is shown to be complete by NMR after 4 hours. The reaction mixture is cooled on an ice-bath and the reaction mixture is quenched with water (3.8 mL) then 15% sodium hydroxide (3.8 mL) and finally water again (11.4 mL). The solvent is removed *in vacuo* and the solid is placed in a Soxhlet apparatus. THF is refluxed through the system for 24 hours. The solvent is removed *in vacuo* to give the title compound. ^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 2H), 4.55(s, 2H).

b) 4-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-1H-pyrazole:

(1H-Pyrazol-4-yl)-methanol (0.55 g, 5.61 mmol) and imidazole (0.953 g, 14.00 mmol) are placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry DMF (2.2 mL) is added followed by tert-butyldiphenylsilyl chloride (1.85 g, 6.73 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature. The reaction is shown to be complete by TLC after 18 hours. The reaction mixture is partitioned between dichloromethane (50 mL) and water (50 mL). The organic layer is washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, ethyl acetate / isohexane 1:8). ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.40(m, 6H), 4.75(s, 2H), 1.10(s, 9H).

Intermediate CC

5-Ethyl-2H-tetrazole

a) 5-Vinyl-2H-tetrazole:

This compound is prepared from acrylonitrile, sodium azide and aluminium chloride by the procedure of C. Arnold, Jr and D. N. Thatcher *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1141. ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 6.95(d of d, 1H), 6.45(d of d, 1H), 5.95(d of d, 1H).

b) 5-Ethyl-2H-tetrazole:

5-Vinyl-2H-tetrazole (1.20 g, 12.50 mmol) is dissolved in methanol (75 ml) and the compound is hydrogenated by adding a catalytic amount of 10% palladium on charcoal and placing the solution under an atmosphere of H_2. The reaction is shown to be complete by TLC after 1 hour. The catalyst is filtered off and the solvent is removed *in vacuo* to give the title compound. ^{1}H nmr (acetone-d_6, 400 MHz); 3.00(q, 2H), 1.35(t, 3H).

Intermediate CD

2-(1-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamine

a) 7,8-Dihydro-6H-imidazo[1,5-c]pyrimidin-5-one:

This is prepared from histamine by the procedure of Rahul Jain and Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363. ^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 6.85(s, 1H), 3.50(t, 2H), 3.00(t, 2H).

b) 2-Ethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-c]pyrimidin-2-ium iodide:

7,8-Dihydro-6H-imidazo[1,5-c]pyrimidin-5-one (1.00 g, 7.30 mmol) and ethyl iodide (3.42 g, 21.90 mmol) are placed in a 10-20 mL microwave vial. Acetonitrile (10 mL) is added and the reaction mixture is heated to 120 °C using microwave radiation. The reaction is shown to be complete by NMR after 1 hour. The crystalline material is filtered off and washed with ice-cold acetonitrile to give the title compound. ^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 4.35(q, 2H), 3.65(t, 2H), 3.15(t, 2H), 1.60(t, 3H).

c) 2-(1-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamine:

The title compound is prepared from 2-Ethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-c]pyrimidin-2-ium iodide by the procedure of Rahul Jain and Louis A. Cohen *Tetrahedron*

1996, 52, 5363. ^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.00(q, 2H), 2.90(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.45(t, 3H).

Intermediate DA

6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester

6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (which is prepared using the method described in international patent application WO 01/94368)(18.2 g, 40.9 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry $CHCl_3$ (250 mL) and *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (50 mL) are added to the reaction mixture. The reaction mixture is refluxed for 1 hour. The reaction mixture is allowed to cool and the solvent is removed *in vacuo*. The resulting solid is taken up in MeOH (200 mL) and filtered the white solid is washed with MeOH (2 x 200 mL). The solid is suspended in water and sonicated for 30 minutes, filtered, washed with water (100 mL), MeOH (2 x 100 mL) and dried in vac oven to give the title compound. ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz); 8.30(m, 1H), 8.50(m, 1H) 7.45-7.20(m, 10H), 4.80-4.55(m, 2H), 4.20(m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.4 (s, 2H).

Intermediate DB

6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-((1R,4S)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester

6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (Intermediate DA) (10.8 g 28.9 mmol) is placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated tetrahydrofuran (200 mL) and dry dimethyl sulfoxide (5 mL) are added and the suspension is cooled on an ice-bath. Sodium hydride 95% (0.69 g, 28.9 mmol) is then slowly added and the solution is stirred at room temperature for 30 minutes. (1S,4R)-cis 4-Acetoxy-2-cyclopenten-1-ol (3.9 g, 27.5 mmol), triphenylphosphine (1.08 g, 4.13 mmol) and tetrakis(triphenyl-phosphine)palladium(0) (1.27 g, 1.38 mmol) are placed in an oven-dried flask under an atmosphere of argon. Dry deoxygenated tetrahydrofuran (20 mL) is added and stirred at room temperature for 30 minutes. This solution is added to the anion solution via syringe and is then stirred at 50 °C for 6 hours. The reaction mixture is allowed to cool and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, 0% to 10% MeOH in DCM). ^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 6.30(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.60(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.30(m 2H), 4.00(s, 2H), 2.65(s, 3H).

Intermediate DC

6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-((1R,4S)-4-ethoxycarbonyloxy-cyclopent-2-enyl)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester

This compound is prepared by an analogous procedure to carbonic acid (1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enyl ester ethyl ester (Intermediate AA3) by replacing(1S,4R)-4-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-cyclopent-2-enol with 6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-((1R,4S)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (step 2) MS (ES+) *m/e* 528.3 (MH^+).

Intermediate E

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide

9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (361 mg, 0.63 mmol) is dissolved in ethyl-1,2-diamine (3.8 g, 63.4 mmol). The reaction mixture is heated at 105° C for 1½ hour. The reaction mixture is reduced in vacuo. The crude product is purified by flash column chromatography (C18, 0% MeCN to 100% MeCN in H_20 +0.1% trifluoroacetic acid as a gradient). The trifluoroacetic acid salt of the title compound partitioning between $NaOH_{(aq)}$ and dichloromethane. The organics are dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is reduced in vacuo to give the title compound. (MH^+ 598.39).

Intermediate EA

Pyridin-4-yl-carbamic acid phenyl ester

4-Amino pyridine (500 mg, 5.3 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (685 mg, 5.3 mmol) are dissolved in dichloromethane (5 ml). Phenyl chloroformate (830 mg, 5.3 mmol) is added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture is partitioned between dichloromethane and saturated $NaHCO_3$ (aq). The aqueous is washed with dichloromethane (x2). The organics are combined, dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to give the title compound.

Intermediate EB

(R)-[1,3']Bipyrrolidinyl

a) (R)-1'-Benzyl-[1,3']bipyrrolidinyl:

An ice-cooled solution of 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (19.11 ml, 0.147 mol) and 6 M sulphuric acid (37.2 ml) in THF (200 ml) is treated dropwise with (R)-(1)-benzyl-3-amino-pyrrolidine (10 g, 0.057 mol). 6M Sulphuric acid (37.2 ml) in THF (150 ml) and sodium

borohydride pellets (8.62 g, 0.227 mol) are added simultaneously, ensuring the temperature remains below 10°C. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and water (10 ml) is added to aid dissolution of the sodium borohydride pellets. After stirring at room temperature for 12 days, the mixture is cooled with the use of an ice-bath and water is added (500 ml). The solution is basified by addition of sodium hydroxide pellets (pH<10) and then filtered under vacuum. The filtrate is extracted with diethyl ether and dichloromethane, the organic portions combined and concentrated *in vacuo*. The crude residue is sonicated in diethyl ether and filtered under vacuum. The filtrate is reduced *in vacuo* again and the resulting crude is dissolved in acetonitrile (8 ml). The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water - 0.1% TFA).

b) (R)-[1,3']Bipyrrolidinyl:

A solution of (R)-1'-benzyl-[1,3']bipyrrolidinyl (0.517 g, 2.24 mmol) in methanol (25 ml) under an atmosphere of argon is treated with palladium hydroxide on carbon (0.1 g). The reaction mixture is placed under an atmosphere of hydrogen, stirred at room temperature overnight and then filtered through celite™ filter material. The filtrate is concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a dark orange oil.

Intermediate EC

1,3-Di(R)-pyrrolidin-3-yl-urea

a) 1,3-Bis-((R)-1-benzyl-pyrrolidin-3-yl)-urea:

A solution comprising (R)-1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamine (5.0 g, 28.4 mmol) in DCM (10 ml) is treated with CDI (2.3 g, 14.2 mmol) and the reaction mixture is stirred at room temperature for 48 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the resulting residue is dissolved in ethyl acetate. This portion is washed with water followed by brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a pale orange solid.

b) 1,3-Di(R)-pyrrolidin-3-yl-urea:

To a solution of 1,3-bis-((R)-1-benzyl-pyrrolidin-3-yl)-urea (5.34 g, 14.1 mmol) in ethanol (80 ml) under an inert atmosphere of argon is added palladium hydroxide on carbon (1.07 g). The reaction mixture is purged with argon and placed under an atmosphere of hydrogen for two days after which time, the mixture is filtered and the catalyst washed with ethanol. The organic portions are combined and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a white solid.

Intermediate ED

3-Isocyanato-benzenesulfonamide

To a vigorously stirred solution of 3-aminobenzenesulphonamide (1 g, 5.8 mmol) in dry 1,4-dioxane (25 ml) is added trichloromethyl chloroformate (1.72 g, 8.7 mmol) and the reaction mixture is heated to reflux for 3 hours. The solvent is removed *in vacuo* to yield the title compound which is used without further purification.

Intermediate EE

4-Isocyanato-benzenesulfonamide

This compound is prepared from 4-aminobenzenesulphonamide using a procedure analogous to that of 3-isocyanato-benzenesulfonamide (Intermediate ED) by replacing 3-aminobenzene-sulphonamide with 4-aminobenzenesulphonamide.

Intermediate FB

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

a) {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester: This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA7) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoro-acetate (Example 46) by replacing trans-1,4-diaminocyclohexane with (R)-pyrrolidin-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol: {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester (first step a) is dissolved in methanol (2 ml). (4 M) HCl in 1,4-dioxane (15 ml) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature over night. The compound is purified by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water - 0.1% HCl). The compound is partitioned between DCM and saturated $NaHCO_{3(aq)}$. The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound. MS (ES+) *m/e* 596.38 (MH^+).

Intermediate FC

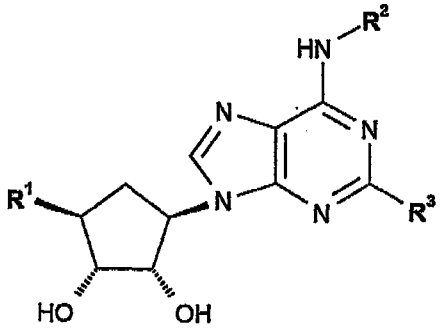
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol

a) ((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester:
This compound is prepared from 3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA9) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing trans-1,4-diaminocyclohexane with (R)-pyrrolidin-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol:
This compound is prepared from ((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (step a) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FB, second step b). MS (ES+) *m/e* 595.40 (MH^+).

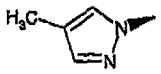
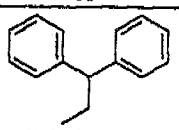
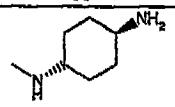
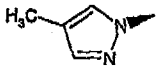
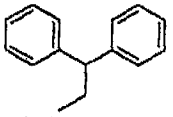
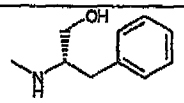
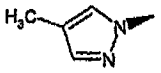
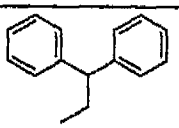
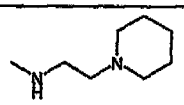
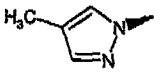
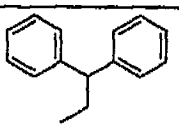
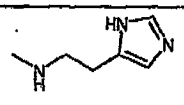
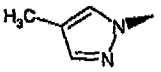
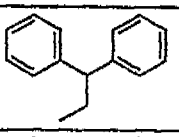
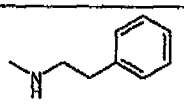
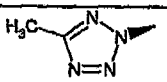
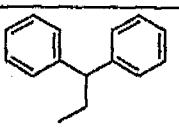
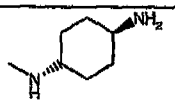
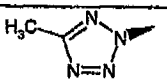
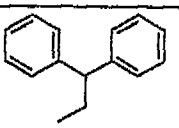
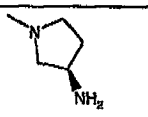
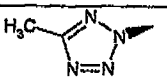
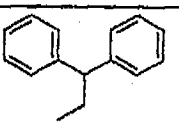
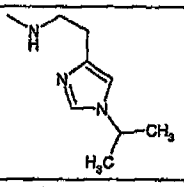
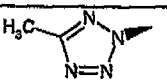
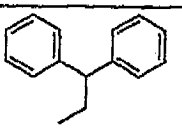
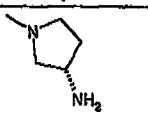
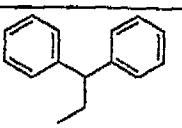
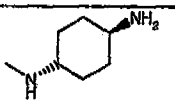
Preparation of final compounds

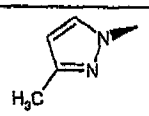
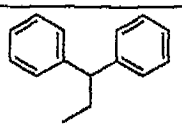
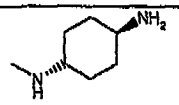
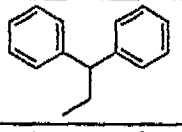
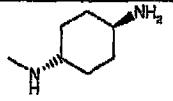
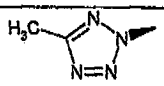
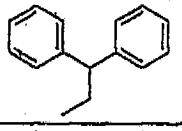
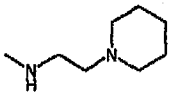
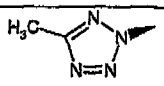
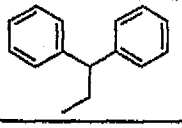
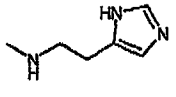
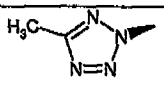
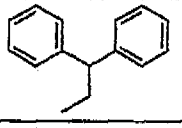
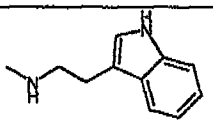
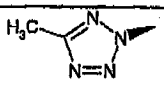
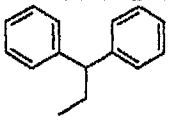
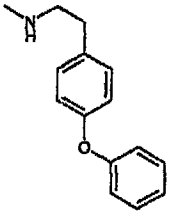
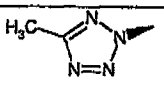
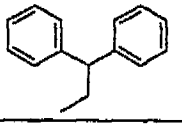
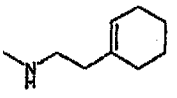
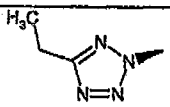
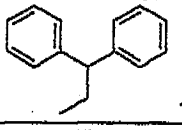
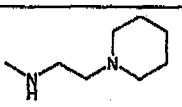
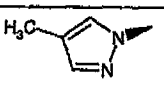
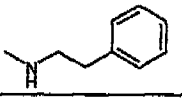
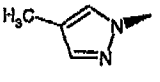
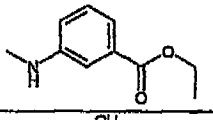
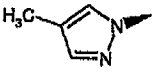
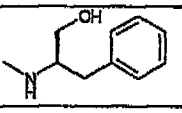
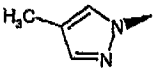
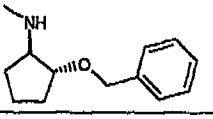
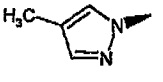
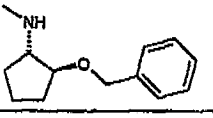
Compounds of formula I

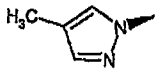
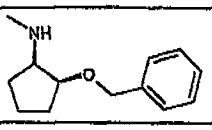
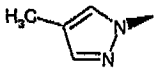
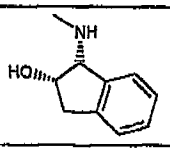
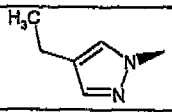
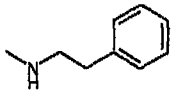
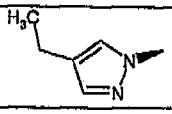
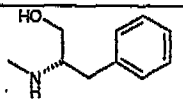
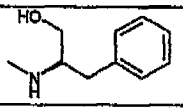
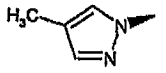
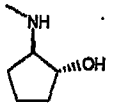
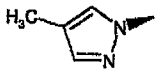
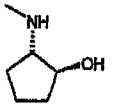
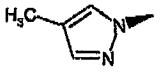
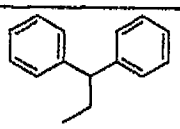
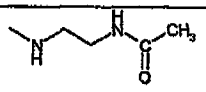
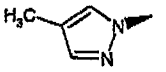
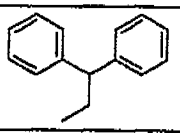
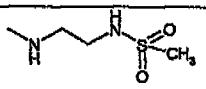
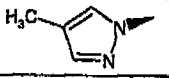
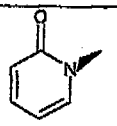
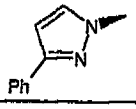
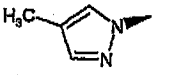
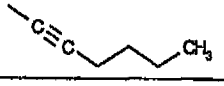
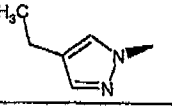
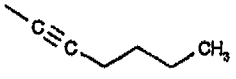
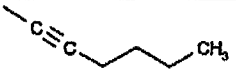


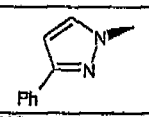
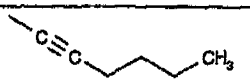
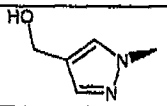
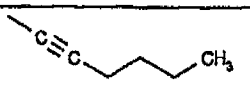
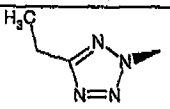
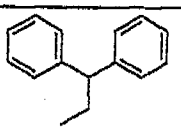
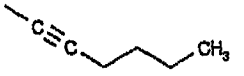
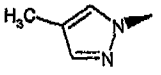
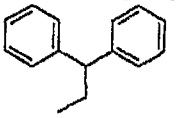
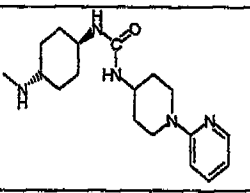
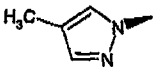
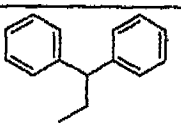
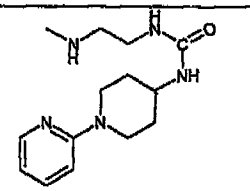
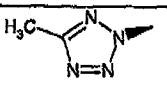
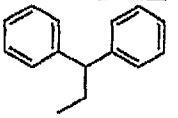
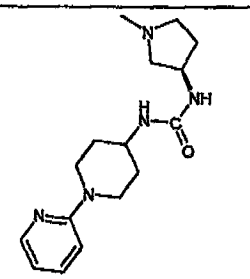
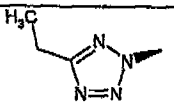
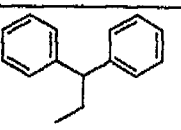
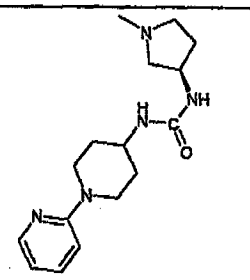
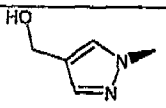
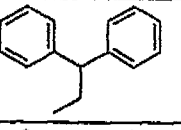
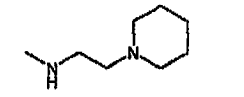
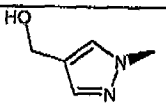
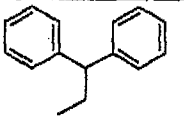
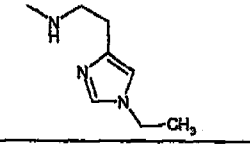
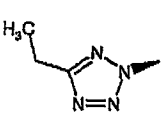
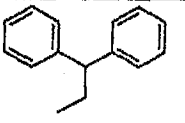
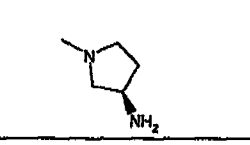
are shown in the following table. Methods for preparing such compounds are described hereinafter. The table also shows mass spectrometry, MH^+ (ESMS), data. The Examples are prepared as trifluoroacetate salts, except for Examples 39 and 55 which are in free form.

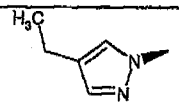
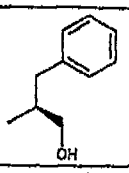
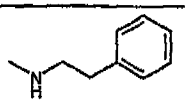
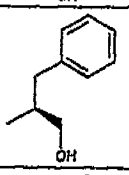
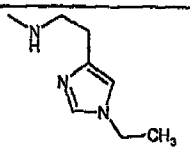
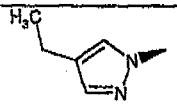
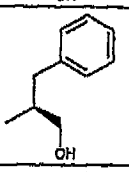
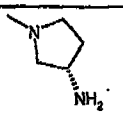
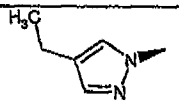
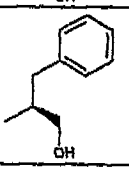
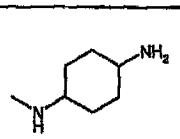
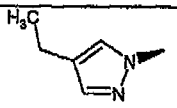
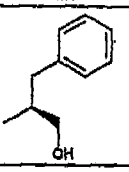
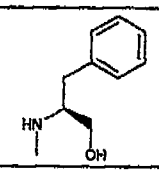
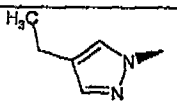
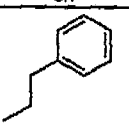
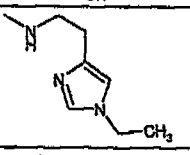
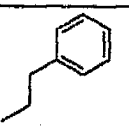
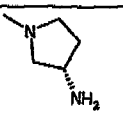
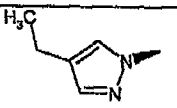
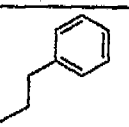
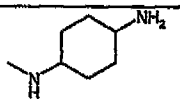
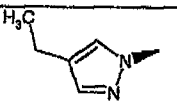
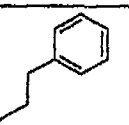
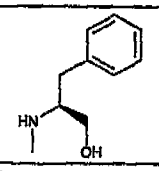
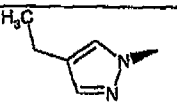
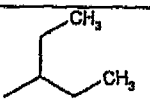
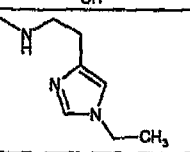
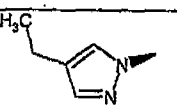
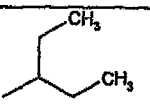
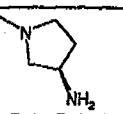
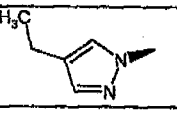
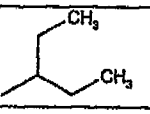
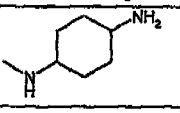
TABLE 4

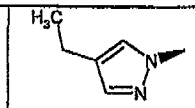
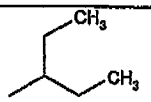
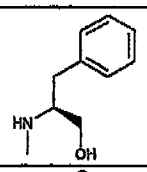
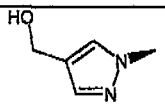
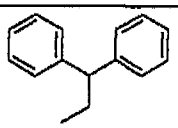
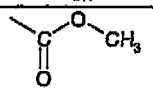
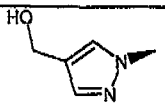
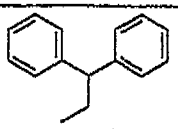
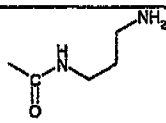
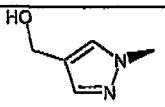
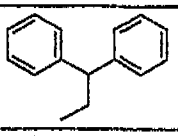
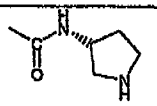
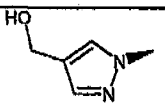
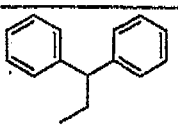
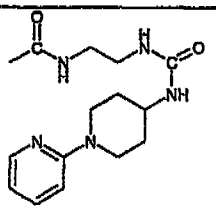
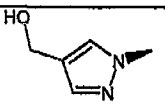
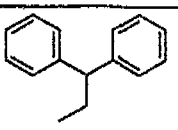
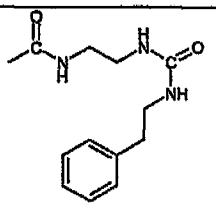
Ex.	R^1	R^2	R^3	MH+
1				608.39
2				645.37
3				622.37
4				605.35
5				615.35
6				610.34
7				582.28
8				649.13
9				582.25
10				595.34

11				608.33
12				594.37
13				624.22
14				607.19
15				656.37
16				709.41
17				621.40
18				638.22
19		H		435.19
20		H		479.23
21		H		465.27
22		H		505.26
23		H		505.27

24		H		505.28
25		H		463.25
26		H		449.22
27		H		479.25
28		H		451.25
29		H		415.23
30		H		415.22
31				596.33
32				632.33
33		H	Cl	350.13
34		H	Cl	363
35		H	Cl	412
36		H		396.23
37		H		410.27
38		H		382.23

39		H		458
40		H		412.26
41				592.28
42				811.5
43				757
44				785.59
45				799.59
46				638.5
47				649.46
48				596.42

49				583.4
50				601.4
51				548.4
52				576.4
53				613.4
54				571.4
55				518.3
56				546.4
57				583.4
58				537.4
59				484.4
60				512.4

61				549.4
62				536.4
63				306.84 (MH+/2)
64				624.42
65				401.32 (MH+/2)
66				745.55

Example 1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA1) (0.25 g, 0.47 mmol) and trans-1,4-diaminocyclohexane (0.27 g, 2.36 mmol) are placed in a flask with dry DMSO (2 mL). The reaction mixture is stirred at 120 °C. The reaction is shown to be complete by LCMS after 48 hours. The reaction mixture is allowed to cool and the title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 608 (MH^+).

Examples 2-12

These compounds namely,

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 2);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 3);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 4);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-phenethylamino-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 5);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 6);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 7);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 8);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-((S)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 9);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-[1,2,3]triazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Example 10);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 11);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-pyrazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Example 12);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 13);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 14);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(1H-indol-3-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 15);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(4-phenoxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 16);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-Cyclohex-1-enyl-ethylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 17);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 18);

are prepared from intermediates shown in Table 2 using an analogous procedure to (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 1) by replacing the trans-1,4-diaminocyclohexane with the appropriate amine.

Examples 19

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-phenethylamino-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB1) (0.04 g, 69.5μmol) and phenethylamine (0.042 g, 350μmol) are placed in a 0.5-2.5 mL microwave vial. Dichlorobenzene (0.5 mL) is added and the reaction mixture is heated to 240 °C using microwave radiation. The reaction is shown to be complete by LCMS after 1 hour. The solvent is removed *in vacuo* and the title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100 % acetonitrile in water – 0.1 % TFA). ^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.15(m, 6H), 4.85(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.75(m, 2H), 2.95(t, 2H), 2.80(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.05 (s, 3H), MS (ES+) *m/e* 435 (MH^+).

Examples 20-28

These compounds namely,

3-{6-Amino-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-9H-purin-2-ylamino}-benzoic acid ethyl ester (Example 20);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 21);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1R,2R)-2-benzyloxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 22);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1S,2S)-2-benzyloxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 23);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1R,2S)-2-benzyloxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 24);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1R,2S)-2-hydroxy-indan-1-ylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 25);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-phenethylamino-purin-9-yl)-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 26);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol DB (Example 27);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-pyrazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Example 28);
are prepared from intermediates shiown in Table 2 using an analogous procedure to (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-phenethylamino-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 13) by replacing the phenethylamine with the appropriate amine.

Example 29

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1R,2R)-2-hydroxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1R,2R)-2-benzyloxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1, 2-diol (Example 22) (0.060 g, 0.10 mmol) is dissolved in methanol (2 ml) and the compound is deprotected by adding a catalytic amount of 20% palladium hydroxide on charcoal and placing the solution under an atmosphere of H_2. The reaction is shown to be complete by LCMS after 18 hours. The catalyst is filtered off and the solvent is removed *in vacuo* to give the title compound. MS (ES+) *m/e* 415 (MH^+).

Example 30

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1S,2S)-2-hydroxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

The title compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1S,2S)-2-benzyloxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 23) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-Amino-2-((1R,2R)-2-hydroxy-cyclopentylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 29). MS (ES+) *m/e* 415 (MH^+).

Example 31

N-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-acetamide trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-Amino-ethylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (0.020 g, 36 μmol) is dissolved in dry THF (1 mL). Diisopropylethylamine (0.023 g, 180 μmol) is added followed by acetyl chloride (0.002 g, 36 μmol). The reaction mixture is stirred at room temperature. The reaction is shown to be complete by LCMS after 1 hour. The solvent is removed *in vacuo* and the title compound is

obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 596 (MH^+).

Example 32

N-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-methanesulfonamide

The title compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-Amino-ethylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol and mesyl chloride using a procedure analogous to that of Example 31. MS (ES+) *m/e* 632 (MH^+).

Example 33

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB1) (0.020 g, 35 μmol) is dissolved in TFA (200 μL). The reaction mixture is stirred at room temperature. The reaction is shown to be complete by LCMS after 2 hours. The solvent is removed *in vacuo* and the title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% TFA). ^1H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.50(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.95(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.30(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.15 (s, 3H), MS (ES+) *m/e* 350 (MH^+).

Examples 34 and 35

These compounds, namely,

1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-Amino-2-chloro-purin-9-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-1H-pyridin-2-one (Example 34); and

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-chloro-purin-9-yl)-5-(3-phenyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 35),

are prepared from Intermediates BB1, BB3-BB5 (Table 2) using an analogous procedure to (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 33).

Example 36

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

a) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol:
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-chloro-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BB1) (0.1 g, 0.17 mmol), 1-hexyne (0. 42 g, 1.70 mmol), copper (I) iodide (0.008 g, 43 μmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.031g, 43μmol), triphenylphosphine (0.023 g, 86 μmol), diethylamine (1 mL) and DMF (0.5 mL) are placed in a 0.5-2.5 mL microwave vial. The reaction mixture is heated to 120 °C using microwave radiation. The reaction is shown to be complete by LCMS after 1 hour. The reaction mixture is partitioned between dichloromethane (20 mL) and 2M HCl (20 mL). The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ (20 mL), water (20 ml) and brine (20 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by flash column chromatography (silica, dichloromethane / methanol 25:1). MS (ES+) *m/e* 622(MH^+).

b) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate:
The title compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (step 1)using a procedure analogous to that of Example 44. ^1H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.60(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.70(m, 2H), 4.25(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.45(t, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.65(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.00(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 396 (MH^+).

Examples 37-40

These compounds, namely,
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 37);
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-pyrazol-1-yl-cyclopentane-1,2-diol (Example 38);
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(3-phenyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 39);
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 40);

are prepared from Intermediates BB1, BB2, BB4-BB7 (Table 2) using an analogous procedure to ((1R,2S,3R,5S)-3-(6-Amino-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 36).

Example 41

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA6) using a procedure analogous to that(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-amino}-2-hex-1-ynyl-purin-9-yl)-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 36, Step 1).

Example 42

1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 1) (0.020 g, 0.028 mmol) is dissolved in DCM (2 ml). Toluene (2 ml) and ^{i}PrOH (1 ml) are added followed by *N*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide (which is prepared using the method described in international patent application WO 01/94368) (0.03 mmol of a 0.1 M solution in DCM). The dichloromethane is removed by *vacuo* and the reaction mixture is stirred at room temperature. The reaction is shown to be complete by LCMS after 48 hours. The solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained by flash column chromatography (Isolute™ C18, 0-100 % acetonitrile in water – 0.1 % TFA). MS (ES+) *m/e* 811.5 (MH^+).

Example 43

1-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-Amino-ethylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate using procedures analogous to Example 43. MS (ES+) m/e 757.4 (MH+).

Example 44

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 7) using procedures analogous to Example 42.

Example 45

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 49 described later) using procedures analogous to Example 42.

Example 46

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA7) (0.020 g, 37 μmol), 1-(2-amino-ethyl)piperidine (0.047 g, 370 μmol) and sodium iodide (0.0055 g, 37 μmol) are placed in a 0.5-2.5 mL microwave vial. Acetonitrile (0.25 mL) and NMP (0.25 mL) are added and the reaction mixture is heated to 200 °C for 1 hour using microwave radiation. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% acetonitrile in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 638 (MH^+).

Examples 47 to 61

These compounds, namely,

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 47);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-Ethyl-pyrazol-1-yl)-5-[6-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-2-phenethylamino-purin-9-yl]-cyclopentane-1,2-diol(Example 49);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[2-(1-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-6-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 50);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-Ethyl-pyrazol-1-yl)-5-[6-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-cyclopentane-1,2-diol (Example 51);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 52);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2,6-Bis-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 53);
(1R,2S,3R,5S)-3-{2-[2-(1-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-6-phenethylamino-purin-9-yl}-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 54);
(1S,2R,3S,5R)-3-(4-Ethyl-pyrazol-1-yl)-5-[6-phenethylamino-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-cyclopentane-1,2-diol (Example 55);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-phenethylamino-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 56);
(1S,2R,3S,5R)-3-(4-Ethyl-pyrazol-1-yl)-5-[2-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-6-phenethylamino-purin-9-yl]-cyclopentane-1,2-diol (Example 57);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[2-(1-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 58);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(1-Ethyl-propylamino)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 59);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(1-ethyl-propylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 60);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(1-Ethyl-propylamino)-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 61);
are prepared from intermediates shown in Table 2 using an analogous procedure to (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing the 1-(2-aminoethyl)piperidine with the appropriate amine.

Example 62

9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester

a) 6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,4S)-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester:
6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-((1R,4S)-4-ethoxycarbonyloxy-cyclopent-2-enyl)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (4.91 g, 9.3 mmol), (1H-Pyrazol-4-yl)-methanol (1.0 g, 10.2 mmol) and Ph_3P (0.73 g, 2.8 mmol) are dissolved in dry, deoxygenated tetrahydrofuran under

argon. $Pd_2(dba)_3$ (0.85 g, 0.93 mmol) is added to the reaction mixture. The reaction mixture is heated at 45° C for 1 hour. The solvent is removed in vacuo. The title material is obtained by flash column chromatography (silica, eluent 0% MeOH to 3% MeOH in DCM) (MH^+ 536.42).

b) 9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester:
6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,4S)-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopent-2-enyl]-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (500 mg, 0.93 mmol) and 4-methyl-morpholine-4-oxide (218 mg, 1.86 mmol) are dissolved tetrahydrofuran (10 ml). OsO_4 (4% in H_2O) (1.5ml) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature over night. The reaction mixture is partitioned between H_2O and EtOAc. The aquaeous layers are then extracted with EtOAc. The organics are combined, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent reduced in vacuo. The title material is obtained by flash column chromatography (silica, eluent 3% to 7% MeOH in dichloromethane) (MH^+ 570.36).

Examples 63 and 64

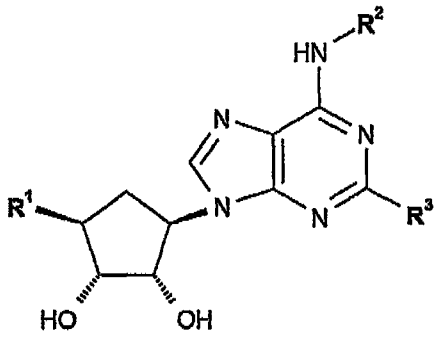
These compounds, namely,
9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-amide (Example 63); and
9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (R)-pyrrolidin-3-yl amide (Example 64);
are prepared from 9-[(1R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (Example 62) using an analogous procedure to 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide.

Example 65

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {2-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-ureido]-ethyl}-amide
This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide using an analogous procedure to Example 42.

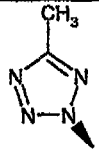
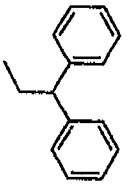
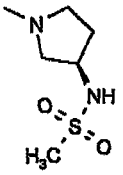
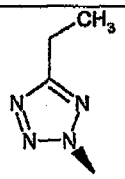
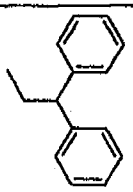
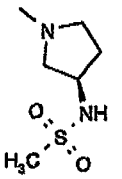
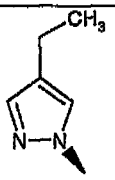
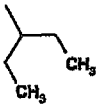
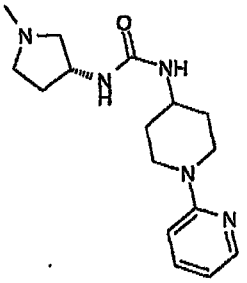
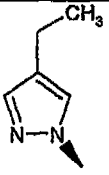
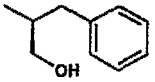
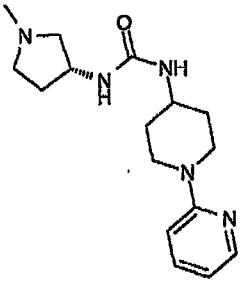
Example 66

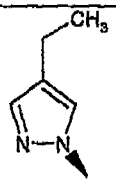
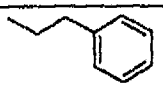
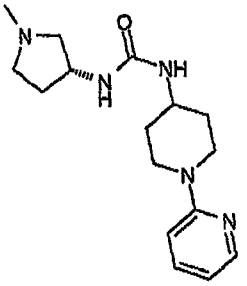
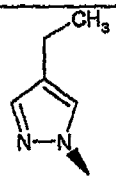
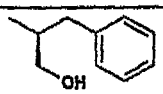
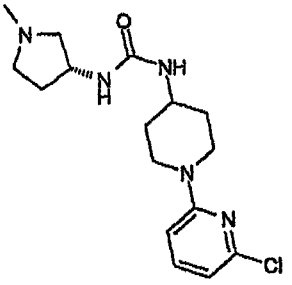
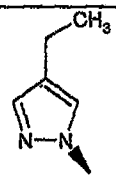
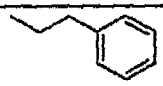
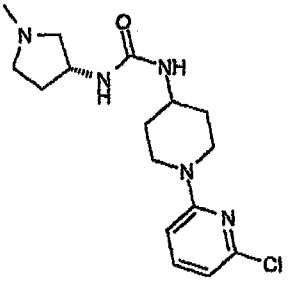
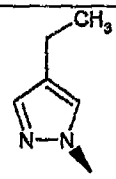
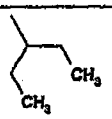
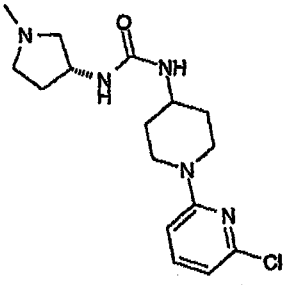
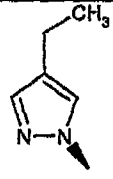
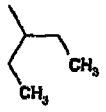
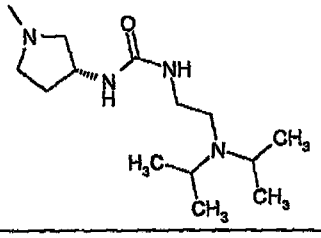
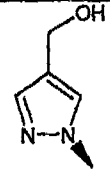
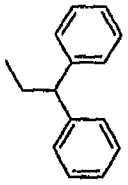
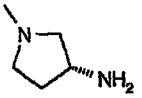
Further compounds of formula I

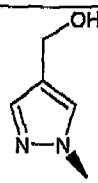
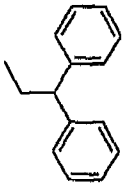
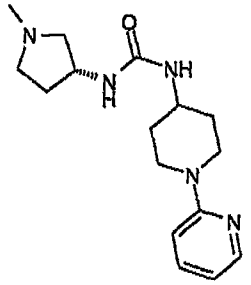
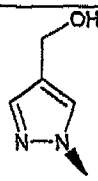
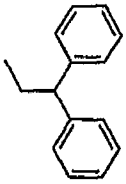
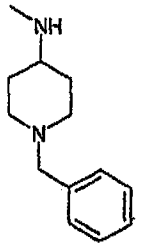
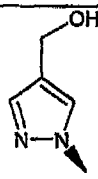
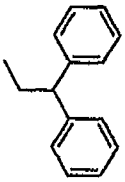
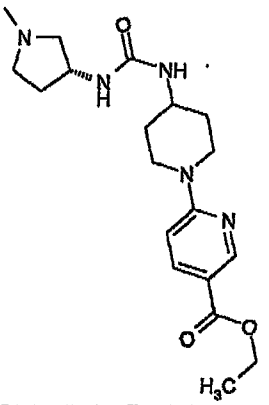
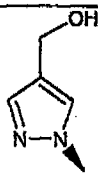
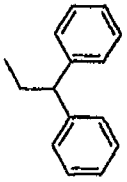
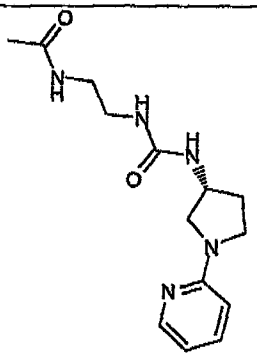
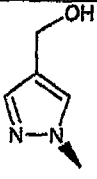
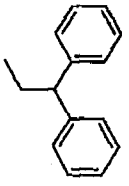
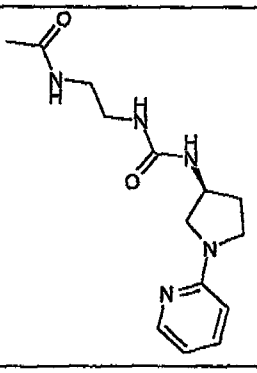


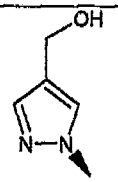
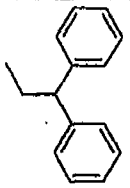
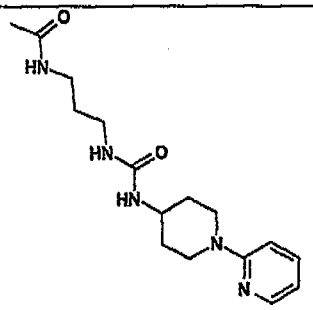
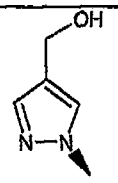
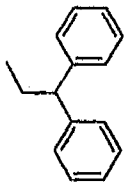
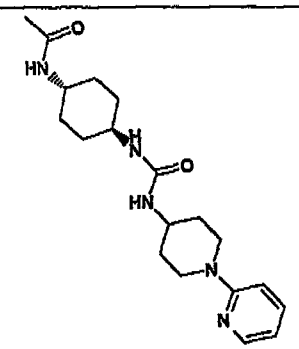
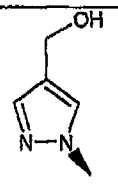
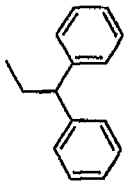
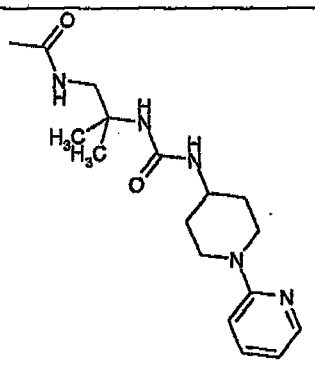
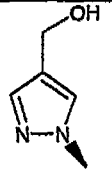
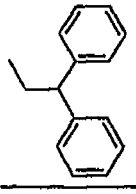
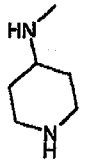
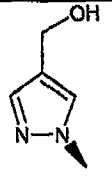
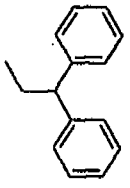
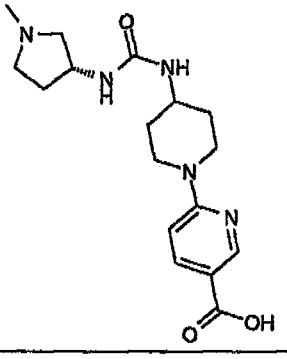
are shown in the Table 5 below. Methods for preparing such compounds are described hereinafter. The table also shows mass spectrometry, MH^+ (ESMS), data. The Examples are prepared as trifluoroacetate salts or in free form as indicated.

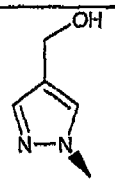
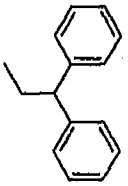
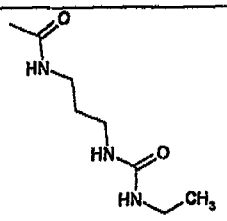
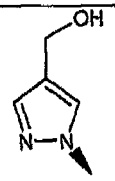
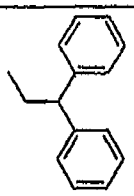
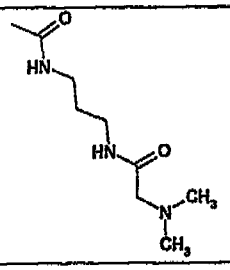
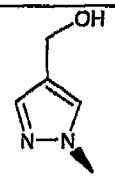
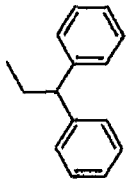
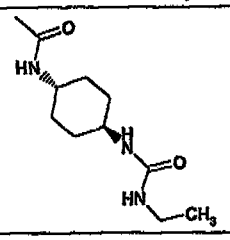
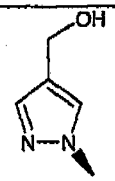
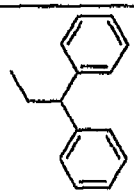
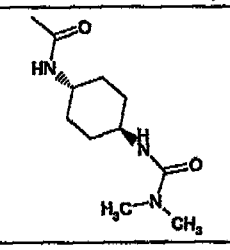
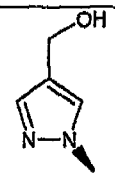
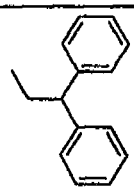
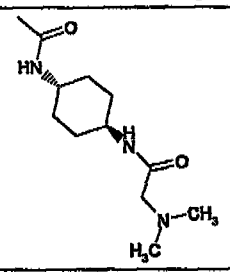
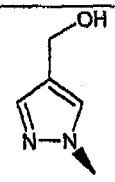
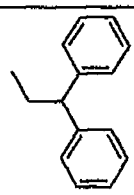
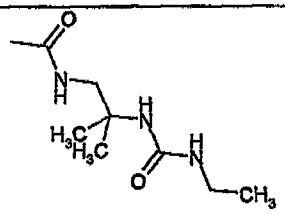
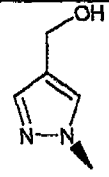
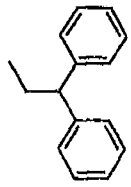
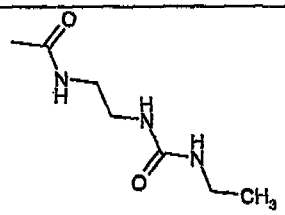
TABLE 5

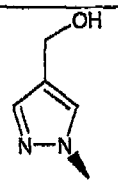
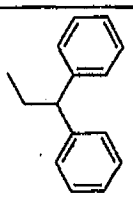
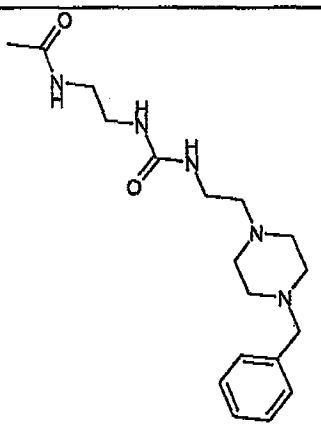
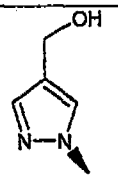
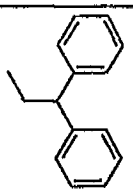
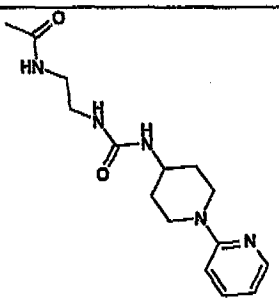
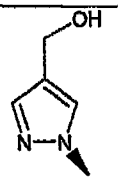
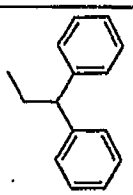
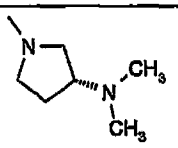
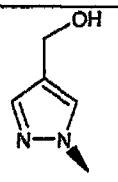
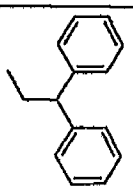
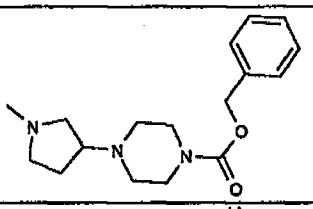
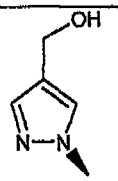
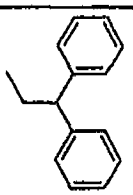
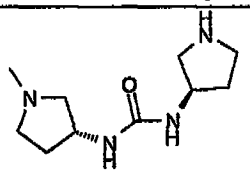
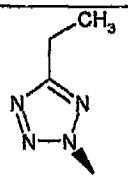
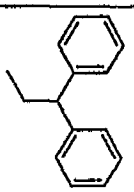
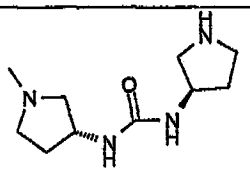
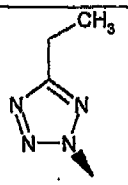
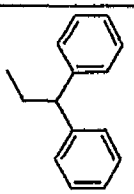
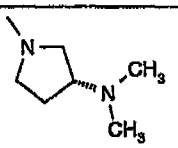
Ex.	R^1	R^2	R^3	MH+ or MH+/2*
67				660
68				674
69				344*
70				376*

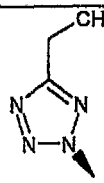
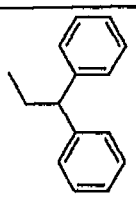
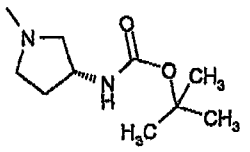
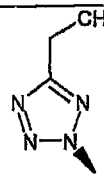
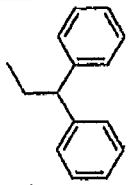
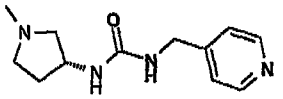
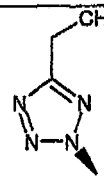
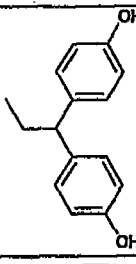
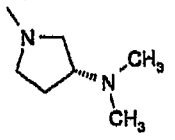
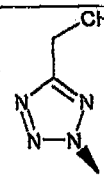
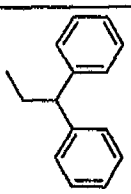
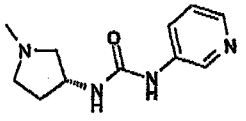
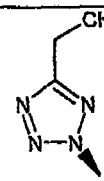
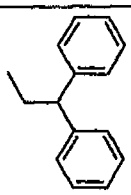
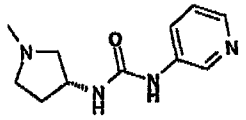
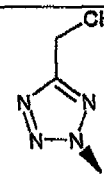
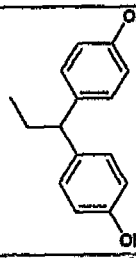
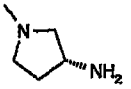
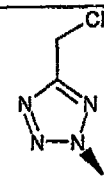
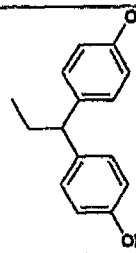
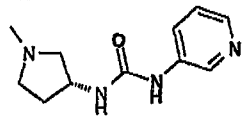
71				361*
72				393*
73				378*
74				361*
75				688
76				596

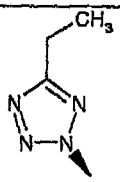
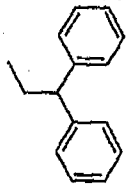
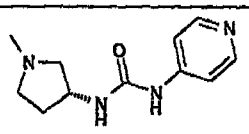
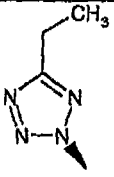
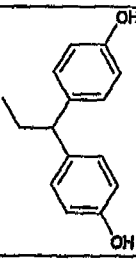
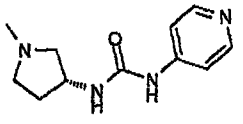
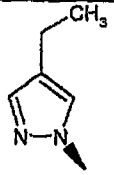
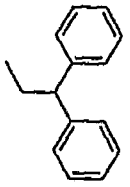
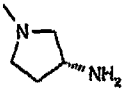
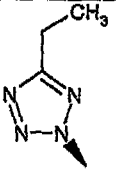
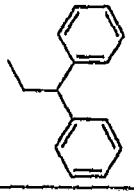
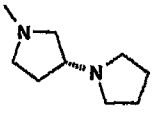
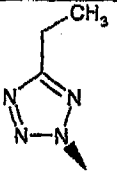
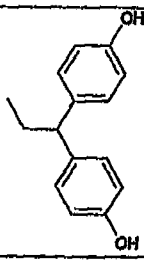
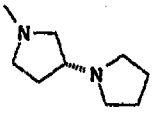
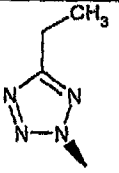
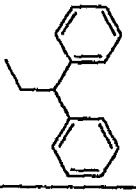
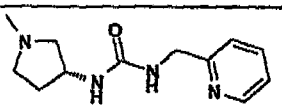
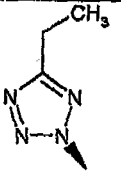
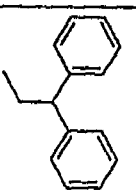
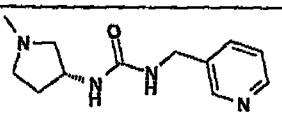
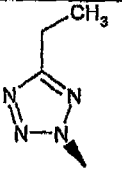
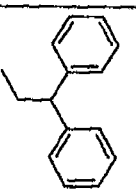
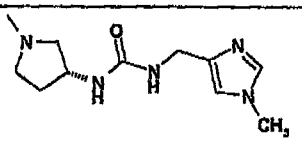
77				400*
78				700
79				436*
80				786
81				394*

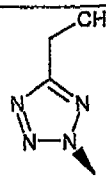
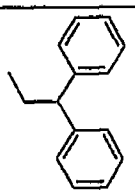
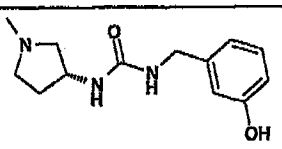
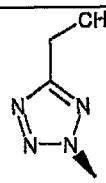
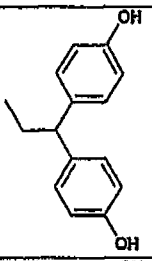
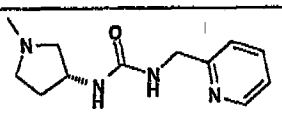
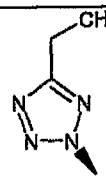
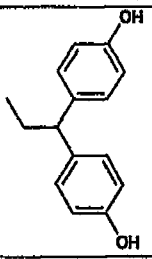
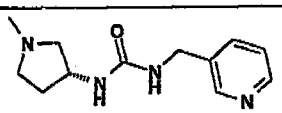
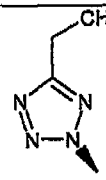
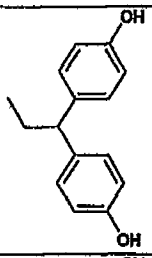
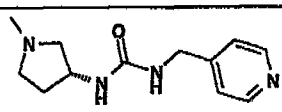
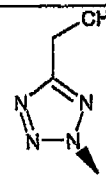
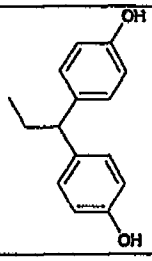
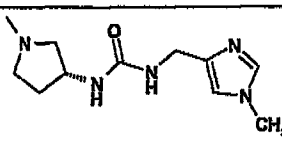
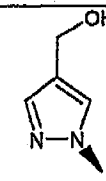
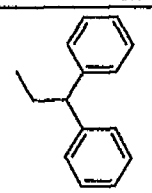
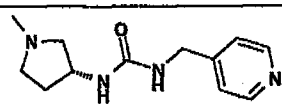
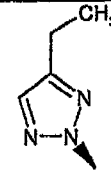
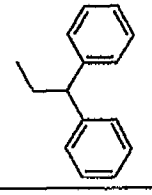
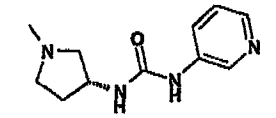
82				815
83				428*
84				829
85				610
86				422*

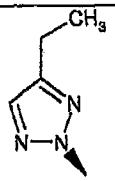
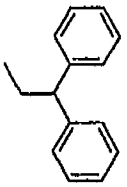
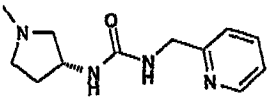
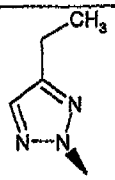
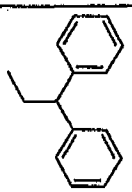
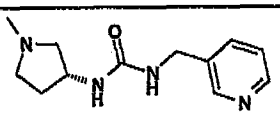
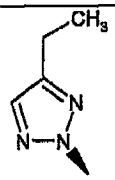
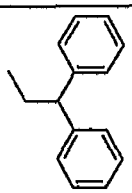
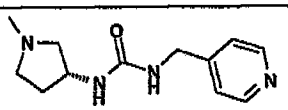
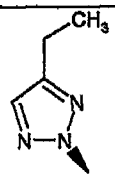
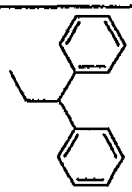
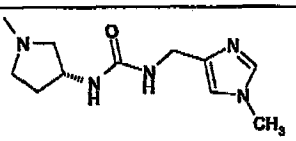
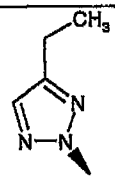
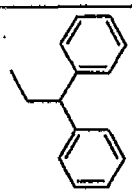
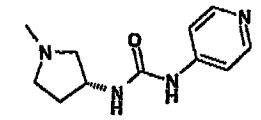
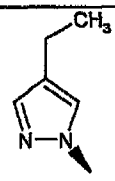
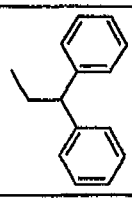
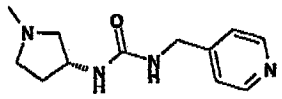
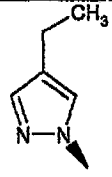
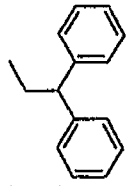
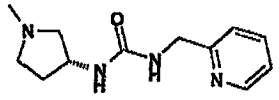
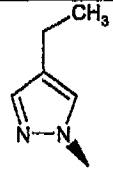
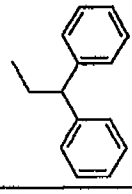
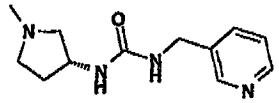
87				682.8
88				-
89				722.9
90				722.9
91				-
92				696.8
93				669.10

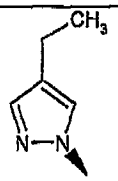
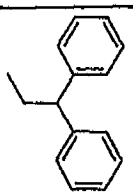
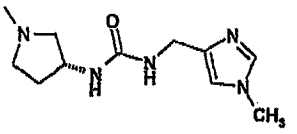
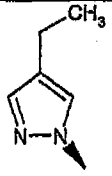
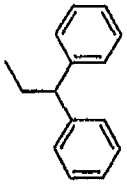
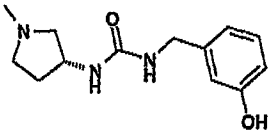
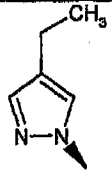
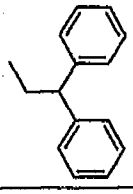
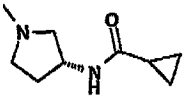
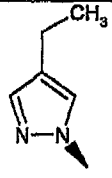
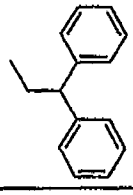
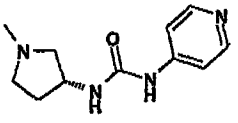
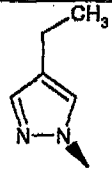
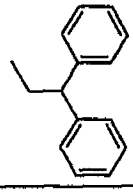
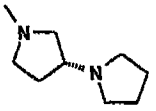
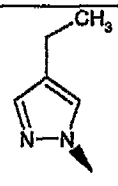
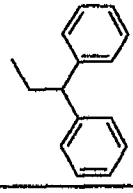
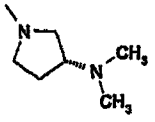
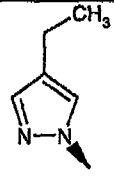
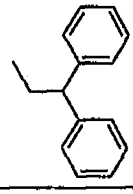
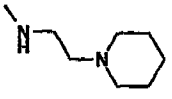
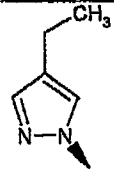
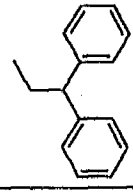
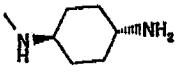
94				422*
95				773
96				624
97				799
98				70/8
99				708
100				624

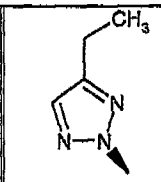
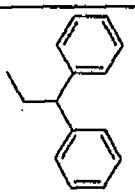
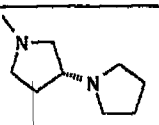
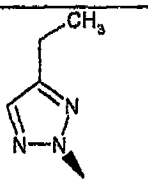
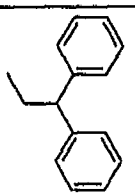
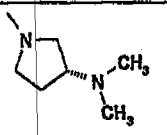
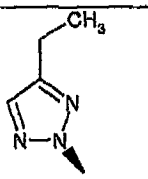
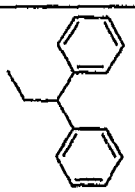
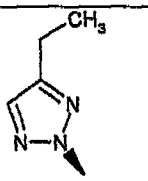
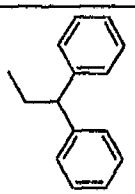
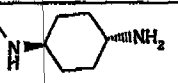
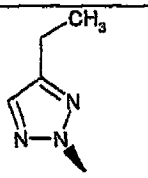
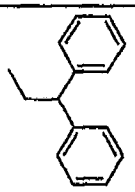
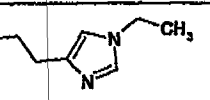
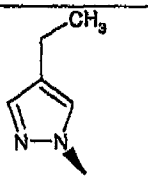
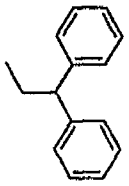
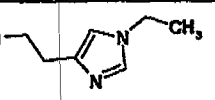
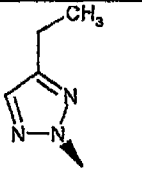
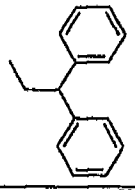
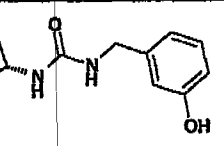
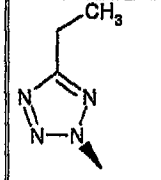
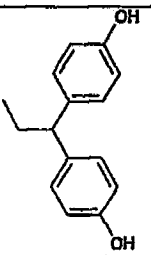
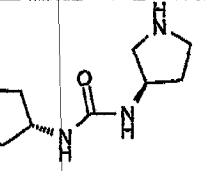
101				696
102				730
103				656
104				716
105				716.5
106				628.3
107				748.4

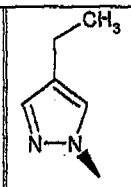
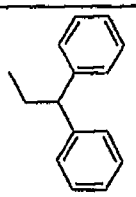
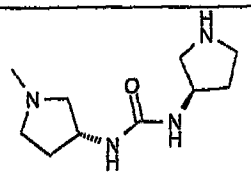
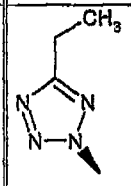
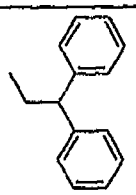
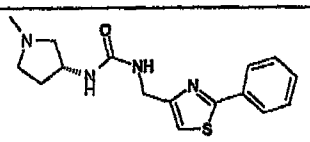
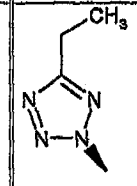
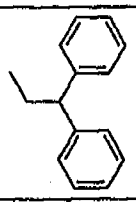
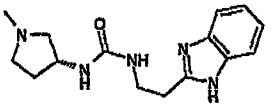
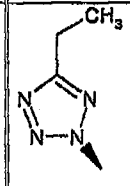
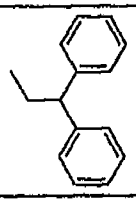
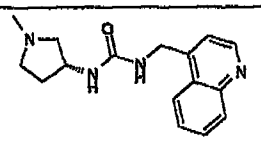
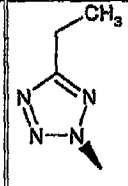
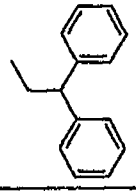
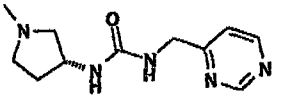
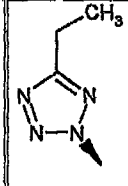
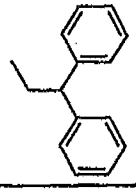
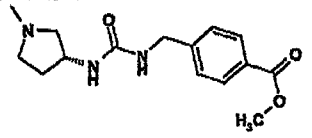
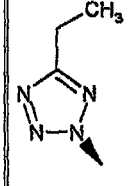
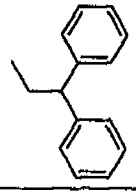
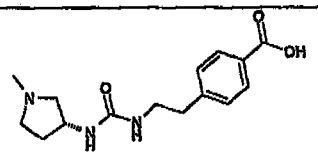
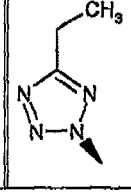
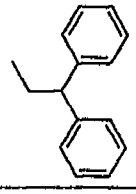
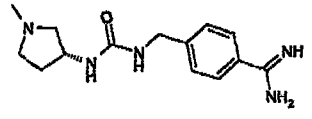
108				716.4
109				748.4
110				594.3
111				650.4
112				682.4
113				730.5
114				730.5
115				733.5

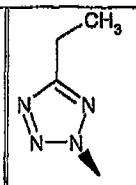
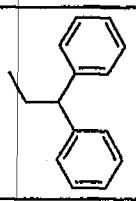
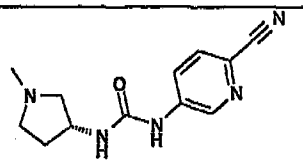
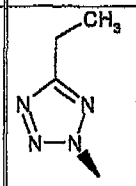
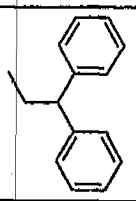
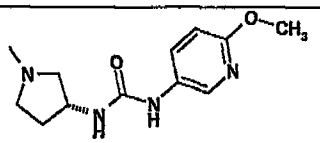
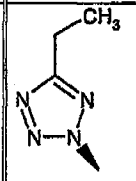
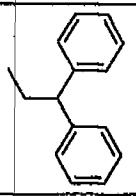
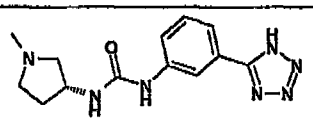
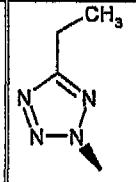
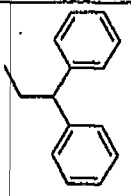
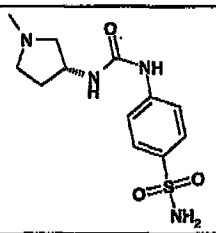
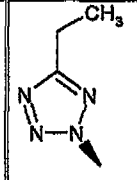
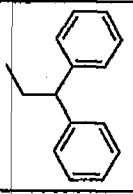
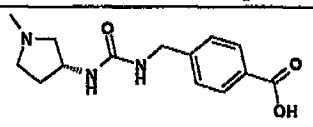
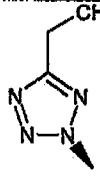
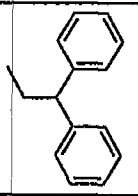
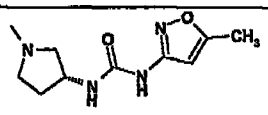
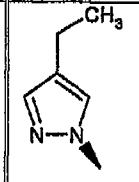
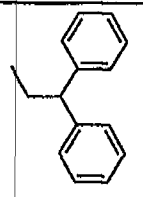
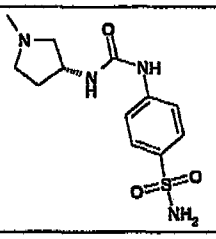
116				745.5
117				762.5
118				762.5
119				762.5
120				765.5
121				730.6
122				715.5

123				729.54
124				729.6
125				729.6
126				732.5
127				715.5
128				728.2
129				728.5
130				728.5

131				731.6
132				743.6
133				662.4
134				714.5
135				648.44
136				622.4
137				636.4
138				622.4

139				649.5
140				623.4
141				637.4
142				623.4
143				648.4
144				647.4
145				744.5
146				740.4

147				706.5
148				812.5
149				783.55
150				780.6
151				731.5
152				787.5
153				787.5
154				771.6

155				741.5
156				746.5
157				783.5
158				795.0
159				774.0
160				720.9
161				792.9

Example 67

N-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methanesulfonamide

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 7) (30 mg, 0.04 mmol) is dissolved in dichloromethane (1 ml). Triethylamine (0.012 ml, 0.088 mmol) and methane sulphonyl chloride (0.003 ml, 0.04 mmol) are added and the reaction mixture is allowed to stand at room temperature over night. The solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 660 (MH^+).

Example 68

N-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methanesulfonamide

The title compound is prepared using a procedure analogous to that of N-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methanesulfonamide (Example 67) by replacing (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-((R)-pyrrolidin-3-ylamino)-purin-9-yl]-5-(5-methyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 7) with (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48). MS (ES+) *m/e* 674 (MH^+).

Example 69-71

These compounds, namely,

1-((R)-1-{6-(1-Ethyl-propylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea (Example 69) MS (ES+) *m/e* 344 (MH^+/2);

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-Ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-6-((S)-1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea (Example 70) MS (ES+) *m/e* 376 (MH^+/2); and

1-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-Ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-6-phenethylamino-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea (Example 71) MS (ES+) *m/e* 361 (MH^+/2),

are prepared using procedures analogous to 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42) by replacing (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 1) with

Ethyl-6-chloronicotinate (1.86 g, 10 mmol) and piperidine-4-carboxamide (1.54 g, 12mmol) are dissolved in DMSO (7 ml). N,N-Diisopropylethylamine (2.1 ml, 12 mmol) is added and the reaction mixture is heated at 95 °C for 3 hours. Methanol (8 ml) is added as the reaction mixture cools to give a precipitate. The solid is collected, washed with water followed by diethyl ether, and dried *in vacuo* at 45 °C to yield the title compound as a white solid. MS (ES+) *m/e* 278 (MH^+)

b) 4-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid ethyl ester:
A solution comprising 4-carbamoyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid ethyl ester (step a) (2.04 g, 7.36 mmol) and bis(trifluoroacetoxy) iodobenzene (3.80 g, 8.83 mmol) in acetonitrile (13 ml) is treated with water (5 ml) and heated to 65 °C for 30 hours. The solvent is partially removed *in vacuo* and the resulting solution is acidified to pH1 using 12 M HCl. The solution is extracted with ethyl acetate and this organic portion is discarded. The aqueous portion is basified to pH 8-9 using 2M potassium carbonate solution and then extracted with ethyl acetate and dichloromethane. The organic portions are washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. The resulting residue is triturated with diethyl ether followed by diethyl ether/ethyl acetate (1:1, 5 x 0.7 ml) and dried *in vacuo* to yield the title compound as an off-white solid. MS (ES+) *m/e* 250 (MH^+)

c) 4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-ureido)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid ethyl ester trifluoroacetate:
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 76) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42) replacing *N*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide with 4-[(imidazole-1-carbonyl)-amino]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid ethyl ester. MS (ES+) *m/e* 436 ($MH^+/2$).

Example 80

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {2-[3-((R)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-ethyl}-amide trifluoroacetate

104
110

a) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide trifluoroacetate: 9-[(1R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (Example 62) (361 mg, 0.63 mmol) is dissolved in ethyl-1,2-diamine (3.8 g, 63.4 mmol) and the reaction mixture is stirred at 105 °C for 1.5 hours. The solvent in removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA).

b) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {2-[3-((R)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-ethyl}-amide trifluoroacetate:
This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide trifluoroacetate (first step a) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42) replacing *N*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide with imidazole-1-carboxylic acid ((R)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-amide. MS (ES+) *m/e* 786 (MH^+)

Example 81

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {2-[3-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-ethyl}-amide trifluoroacetate
This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide trifluoroacetate (Example 80, first step a) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42) replacing *N*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide with imidazole-1-carboxylic acid ((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yl)-amide. MS (ES+) *m/e* 394 ($MH^+/2$).

Example 82

105

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {3-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-ureido]-propyl}-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-amide trifluoroacetate (Example 63) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42). MS (ES+) *m/e* 815 (MH^+)

Example 83

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {4-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-ureido]-cyclohexyl}-amide trifluoroacetate

a) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide trifluoroacetate:

9-[(1R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (Example 62) (85 mg, 0.15 mmol) is dissolved in 0.25 ml of toluene. Trans-1,4-diaminocyclohexane (340 mg, 2.98 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at 95 °C for 2 hours. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA).

b) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {4-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-ureido]-cyclohexyl}-amide trifluoroacetate:

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide trifluoroacetate (first step a) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42). MS (ES+) *m/e* 428 ($MH^+/2$)

Example 84

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {2-methyl-2-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-ureido]-propyl}-amide trifluoroacetate

a) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-2-methyl-propyl)-amide:
This compound is prepared from 9-[(1R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid methyl ester (Example 62) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide (Example 83, first step a) replacing trans-1,4-diaminocyclohexane with 1,2-diamino-2-methylpropane.

b) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid {2-methyl-2-[3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-ureido]-propyl}-amide trifluoroacetate:
This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-2-methyl-propyl)-amide (first step a) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42). MS (ES+) *m/e* 829 (MH^+)

Example 85

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(piperidin-4-ylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 78) (50 mg, 0.063 mmol) is dissolved in ethanol (2 ml). Palladium hydroxide (20% on carbon) (45 mg, 0.57 mmol) and ammonium formate (20 mg, 0.057 mmol) are added and the reaction mixture is refluxed for 1.5 hours. The reaction mixture is allowed to cool, the catalyst is filtered off and the solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 610 (MH^+).

Example 86

4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-ureido)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid trifluoroacetate

4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-ureido)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid ethyl ester trifluoroacetate (Example 79) (23 mg, 0.023 mmol) is dissolved in methanol (2 ml). Aqueous lithium hydroxide (6mg, 0.23mmol) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The solvent is removed *in vacuo*. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 422 ($MH^+/2$).

Example 87

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-amide trifluoroacetate (Example 63) (10 mg, 0.027 mmol) is dissolved in dry DMF (0.25 ml). Ethyl isocyanate (0.92 mg, 0.013 mmol) is dissolved in dry DMF (0.25 ml). The two solutions were combined and triethylamine (>1eq) is added. The reaction mixture is allowed to stand at room temperature over night. The solvent is removed *in vacuo*. Purification is carried out using mass directed preparative LC-MS eluting with acetonitrile: water: trifluoroacetic acid to afford the titled compound.

Example 88

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(2-dimethylamino-acetylamino)-propyl]-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (3-amino-propyl)-amide trifluoroacetate (Example 63) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate (Example 87) replacing ethyl isocyante with dimethyl-amino-acetyl chloride hydrochloride.

108

Example 89

9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [4-(3-ethyl-ureido)-cyclohexyl]-amide trifluoroacetate This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide trifluoroacetate (Example 83, first step a) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate (Example 87).

Example 90

9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [4-(3,3-dimethyl-ureido)-cyclohexyl]-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide trifluoroacetate (Example 83, first step a) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate (Example 87) replacing ethyl isocyante with dimethylcarbamic chloride.

Example 91

9-[(1R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [4-(2-dimethylamino-acetylamino)-cyclohexyl]-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide trifluoroacetate (Example 83, first step a) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate (Example 87) replacing ethyl isocyante with dimethyl-amino-acetyl chloride hyrdrochloride.

Example 92

109
145

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [2-(3-ethyl-ureido)-2-methyl-propyl]-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-2-methyl-propyl)-amide (Example 84, first step a) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate (Example 87).

Example 93

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [2-(3-ethyl-ureido)-ethyl]-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide trifluoroacetate (Example 80) using a procedure analogous to that of 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid [3-(3-ethyl-ureido)-propyl]-amide trifluoroacetate (Example 87).

Example 94

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-{3-[2-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-ureido}-ethyl)-amide trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide trifluoroacetate (Example 80) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42) replacing *N*-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-1*H*-imidazole-1-carboxamide with imidazole-1-carboxylic acid [2-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide. MS (ES+) *m/e* 422 ($MH^+/2$)

Example 95

1-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-ethyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate

This compound is prepared from 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purine-2-carboxylic acid (2-amino-ethyl)-amide trifluoroacetate (Example 80) using a procedure analogous to that of 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-methyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-ylamino]-cyclohexyl}-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-urea trifluoroacetate (Example 42). MS (ES+) *m/e* 773 (MH^+).

Example 96

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BA7) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoro-acetate (Example 46) replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (3R)-(+)-3-(dimethylamino)-pyrrolidine. After purification, the compound is partitioned between DCM and saturated $NaHCO_3$(aq).The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound. MS (ES+) *m/e* 624 (MH^+).

Example 97

4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester trifluoroacetate

a) 4-Pyrrolidin-3-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester:

1-N-BOC-3-pyrrolidinone (500 mg, 2.70 mmol), benzyl-1- piperazinecarboxylate (595 mg, 2.70 mmol) and titanium (IV) isopropoxide (960 mg, 3.37 mmol) are stirred under argon for 1 hour. Ethanol (3 ml) and sodium cyanoborohydride (113 mg, 1.80 mmol) are added and the reaction mixture stirred at room temperature over night. The compound is purified by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water - 0.1% TFA), followed by deprotection using trifluoroacetic acid (5 ml). The solvent is removed *in vacuo* and the compound is partitioned between chloroform and saturated $NaHCO_3$(aq).The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound.

b) 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester trifluoroacetate:
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BA7) (2 mg, 0.037 mmol) and 4-pyrrolidin-3-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester (first step a) (106 mg, 0.37 mmol) are dissolved in DMSO (1 ml) and the reaction mixture is heated at 100 °C over night. The compound is purified by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 799 (MH^+)

Example 98

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-3-(R)-pyrrolidin-3-yl-urea
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BA7) using a procedure analogous to that of 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester trifluoroacetate (Example 97, second step b) replacing 4-pyrrolidin-3-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester with 1,3-di(R)-pyrrolidin-3-yl-urea (Intermediate EC) and then converting the compound to its free base. MS (ES+) *m/e* 708 (MH^+).

Example 99

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(R)-pyrrolidin-3-yl-urea
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BA6) using a procedure analogous to that of 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester trifluoroacetate (Example 97) replacing 4-pyrrolidin-3-yl-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester with 1,3-di(R)-pyrrolidin-3-yl-urea (Intermediate EC) and then converting the compound to its free base. MS (ES+) *m/e* 708 (MH^+).

Example 100

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BA6) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (3R)-(+)-3-(dimethylamino)pyrrolidine. After purification, the compound is partitioned between DCM and saturated $NaHCO_3$(aq).The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound. MS (ES+) *m/e* 624 (MH^+).

Example 101

((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester trifluoroacetate

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BA6) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (3R)-(+)-3-(BOC-amino)pyrrolidine. MS (ES+) *m/e* 696 (MH^+).

Example 102

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-ylmethyl-urea hydrochloride

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) (20 mg, 0.034 mmol) and pyridin-4-ylmethyl-carbamic acid phenyl ester (8.4 mg, 0.037 mmol) are dissolved in NMP (0.5 ml) and the reaction mixture is heated at 115 °C for 48hours. The compound is purified by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl) MS (ES+) *m/e* 730 (MH^+).

Example 103

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-((R)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol hydrochloride

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (BF1) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (3R)-(+)-3-(dimethylamino)pyrrolidine. MS (ES+) *m/e* 656 (MH^+).

Example 104

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea hydrochloride

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) (30mg, 0.05 mmol) is dissolved in dry THF (1 ml). Pyridine-3-isocyante (7 mg, 0.06 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The solvent is removed *in vacuo*. The compound is purified by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 716 (MH^+).

Example 105

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48), using a procedure analogues to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea hydrochloride (Example 104). After purification, the compound is partitioned between DCM and saturated $NaHCO_3$ (aq). The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound. MS (ES+) *m/e* 716.51 (MH^+).

Example 106

(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol

a) ((R)-1-{6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BF1) using a

procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoro-acetate (Example 46) by replacing trans-1,4-diaminocyclohexane with (R)-pyrrolidin-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol:
This compound is prepared from ((R)-1-{6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (first step a) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate FB, second step b). MS (ES+) *m/e* 628.30 (MH^+).

Example 107

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 106) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea (Example 105). MS (ES+) *m/e* 748.41 (MH^+).

Example 108

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea hydrochloride.
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) (30 mg, 0.05 mmol) and pyridin-4-yl-carbamic acid phenyl ester (Intermediate EA) are dissolved in N-methyl 2-pyrrolidone (0.5 ml). The reaction mixture is stirred at 100 °C for 1 hour. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 752.28 (MH^+).

Example 109

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 106) using a procedure analogous to that of (1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea hydrochloride (Example 108). MS (ES+) *m/e* 748.42 (MH^+).

Example 110

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol.

a) ((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester:
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate BA8) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing the trans-1,4-diaminocyclohexane with (R)-pyrrolidin-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol:
((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (first step a) (9.75 g, 14 mmol) is dissolved in methanol (2 ml). (4M) HCl in 1,4-dioxane (15 ml) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature over night. The compound is purified by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). The compound is partitioned between DCM and saturated $NaHCO_{3(aq)}$. The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound. MS (ES+) *m/e* 594.31 (MH^+).

Example 111

116

(1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']Bipyrrolidinyl-1'-yl-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol hydrochloride

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA6) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (R)-[1,3']bipyrrolidinyl (intermediate EB). MS (ES+) *m/e* 650.42 (MH^+).

Example 112

(1R,2S,3R,5S)-3-{(R)-2-[1,3']Bipyrrolidinyl-1'-yl-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol hydrochloride

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BF1) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (R)-[1,3']bipyrrolidinyl (intermediate EB). MS (ES+) *m/e* 650.42 (MH^+).

Example 113

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride.

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) (80 mg, 0.13 mmol) and potassium carbonate (37 mg, 0.27 mmol) are dissolved in THF (1 ml). Phenyl chloroformate (19 µl, 0.15 mmol) is added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The THF is removed *in vacuo* and the reaction mixture dissolved in N-methyl 2-pyrrolidone. 2-aminomethyl pyridine (75 mg, 0.7 mmol) is added and the reaction mixture is heated at 100°C for 2 hours. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 730.50 (MH^+).

Example 114

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride. (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 730.50 (MH^+).

Example 115

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylamine. MS (ES+) *m/e* 733.49 (MH^+).

Example 116

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(3-hydroxy-benzyl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl-phenol. MS (ES+) *m/e* 745.47 (MH^+).

Example 117

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 106) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113). MS (ES+) *m/e* 762.53 (MH^+).

Example 118

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 106) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 762.53 (MH^+).

Example 119

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 106) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 762.54 (MH^+).

Example 120

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 106) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-

9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylamine. MS (ES+) *m/e* 7652.53 (MH^+).

Example 121

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Dihydroxy-4-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9H-purin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-3-pyridin-4-ylmethyl-urea.
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FB) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 730.55 (MH^+).

Example 122

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea hydrochloride.
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FC) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea (Example 105). MS (ES+) *m/e* 715.54 (MH^+).

Example 123

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride.
This compound is prepared from(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FC) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113). MS (ES+) *m/e* 729.54 (MH^+).

Example 124

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FC) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 729.55 (MH^+).

Example 125

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FC) using a procedure analogous to 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113), by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 729.55 (MH^+).

Example 126

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FC) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylamine. MS (ES+) *m/e* 732.54 (MH^+).

Example 127

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea hydrochloride.
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate FC) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea hydrochloride (Example 108). MS (ES+) *m/e* 715.54 (MH^+).

Example 128

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-ylmethyl-urea.
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-aminomethyl pyridine. The compound is partitioned between DCM and saturated $NaHCO_{3(aq)}$. The organics are dried ($MgSO_4$), filtered and reduced *in vacuo* to yield the title compound. MS (ES+) *m/e* 728.22 (MH^+).

Example 129

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea trifluoroacetate.
This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113). MS (ES+) *m/e* 728.51 (MH^+).

Example 130

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-ylmethyl-urea trifluoroacete

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl pyridine. MS (ES+) *m/e* 728.52 (MH^+).

Example 131

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-urea trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylamine. MS (ES+) *m/e* 731.64 (MH^+).

Example 132

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(3-hydroxy-benzyl)-urea trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl-phenol. MS (ES+) *m/e* 743.63 (MH^+).

Example 133

Cyclopropanecarboxylic acid ((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-amide trifluoroacetate.

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 110) (30 mg, 0.05 mmol) and triethylamine (5 mg, 0.05 mmol) are dissolved in dry THF (0.5 ml). Cyclopropane carboxylic

acid chloride (5.2 mg, 0.05 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature over night. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromato-graphy (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% TFA). MS (ES+) *m/e* 662.42 (MH^+).

Example 134

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-4-yl-urea hydrochloride (Example 108). MS (ES+) *m/e* 714.47 (MH^+).

Example 135

(1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']Bipyrrolidinyl-1'-yl-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA8) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoro-acetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (R)-[1,3']bipyrrolidinyl (intermediate EB). MS (ES+) *m/e* 648.44 (MH^+).

Example 136

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroactate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA8) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoro-acetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (3R)-(+)-3-(dimethyl-amino)pyrrolidine. MS (ES+) *m/e* 622.40 (MH^+).

Example 137

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA8) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46). MS (ES+) *m/e* 636.42 (MH^+).

Example 138

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA8) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with cyclohexane-1,4-diamine. MS (ES+) *m/e* 622.42 (MH^+).

Example 139

(1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']Bipyrrolidinyl-1'-yl-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from 3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA9) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (R)-[1,3']bipyrrolidinyl (intermediate EB). MS (ES+) *m/e* 649.46 (MH^+).

Example 140

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from 3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA9) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoro-acetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with (3R)-(+)-3-(dimethylamino)pyrrolidine. MS (ES+) *m/e* 623.41 (MH^+).

Example 141

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from 3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA9) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46). MS (ES+) *m/e* 637.42 (MH^+).

Example 142

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-Amino-cyclohexylamino)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from 3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA9) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with cyclohexane-1,4-diamine. MS (ES+) *m/e* 623.43 (MH^+).

Example 143

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from 3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA9) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with 2-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamine (intermediate CD). MS (ES+) *m/e* 648.42 (MH^+).

Example 144

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-2-[2-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamino]-purin-9-yl}-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol trifluoroacetate.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA8) using a procedure analogous to that of (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-hydroxymethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol

trifluoro-acetate (Example 46) by replacing 1-(2-amino-ethyl)piperidine with 2-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-ethylamine (intermediate CD). MS (ES+) *m/e* 647.42 (MH^+).

Example 145

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(3-hydroxy-benzyl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-[1,2,3]triazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Intermediate FC) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethyl-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by 2-aminomethyl pyridine with 3-aminomethyl-phenol. MS (ES+) *m/e* 744.48 (MH^+).

Example 146

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(R)-pyrrolidin-3-yl-urea hydrochloride.

A reaction mixture comprising (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-2-chloro-purin-9-yl}-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BF1) (2.5 g, 4.80 mmol) and 1,3-di(R)-pyrrolidin-3-yl-urea (Intermediate EC) (2.7 g, 13.6 mmol) in DMSO (8 ml) is heated at 100 °C overnight. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water - 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 740.43 (MH^+).

Example 147

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(R)-pyrrolidin-3-yl-urea hydrochloride.

A reaction mixture comprising (1R,2S,3R,5S)-3-[2-chloro-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Intermediate BA8) (2.5 g, 4.80 mmol) and 1,3-di(R)-pyrrolidin-3-yl-urea (Intermediate EC) (2.7 g, 13.6 mmol) in DMSO (8 ml) is heated at 100 °C overnight. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 706.47 (MH^+).

Example 148

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(2-phenyl-thiazol-4-ylmethyl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochlorid (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-(2-phenyl-thiazol-4-yl)-methylamine. MS (ES+) *m/e* 812.46 (MH^+).

Example 149

1-[2-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-ethyl]-3-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethylamine. MS (ES+) *m/e* 783.55 (MH^+).

Example 150

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-quinolin-4-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochlorid (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-quinolin-4-yl-methylamine. MS (ES+) *m/e* 780.55 (MH^+).

Example 151

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyrimidin-4-ylmethyl-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochlorid (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with C-pyrimidin-4-yl-methylamine. MS (ES+) *m/e* 731.46 (MH^+)

Example 152

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureidomethyl]-benzoic acid methyl ester hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-aminomethyl-benzoic acid methyl ester. MS (ES+) *m/e* 787.45 (MH^+)

Example 153

4-{2-[3-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-ethyl}-benzoic acid hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-(2-amino-ethyl)-benzoic acid. MS (ES+) *m/e* 787.51 (MH^+)

Example 154

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureidomethyl]-benzamidine hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-2-ylmethyl-urea hydrochloride (Example 113) by replacing 2-aminomethyl pyridine with 4-aminomethyl-benzamidine. MS (ES+) *m/e* 771.56 (MH^+)

Example 155

1-(6-Cyano-pyridin-3-yl)-3-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-urea hydrochloride

a) (6-cyano-pyridin-3-yl)-carbamic acid 4-nitro-phenyl ester:
5-amino-2-cyano-pyridine (50 mg, 0.42 mmol) and potassium carbonate (116 mg, 0.84 mmol) are dissolved in N-methyl 2-pyrrolidone (1 ml). 4-Nitrophenyl chloroformate is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours.

b) 1-(6-Cyano-pyridin-3-yl)-3-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-urea hydrochloride: ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) (20 mg, 0.03 mmol) is place in a vial with (6-cyano-pyridin-3-yl)-carbamic acid 4-nitro-phenyl ester (0.15 ml of step a) reaction mixture). The reaction mixture is heated at 110°C over night. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 741.49 (MH^+).

Example 156

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-urea hydrochloride

a) (6-Methoxy-pyridin-3-yl)-carbamic acid phenyl ester:

130
136

5-amino-2-methoxy-pyridine (30 mg, 0.24 mmol) and potassium carbonate (167 mg, 1.20 mmol) are dissolved in N-methyl 2-pyrrolidone (1 ml). Phenyl chloroformate (36 µl, 0.29 mmol) is added and the reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours.

b) 1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-urea hydrochloride:

((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) (20 mg, 0.03 mmol) is placed in a vial with (6-methoxy-pyridin-3-yl)-carbamic acid phenyl ester (0.28 ml of step a) reaction mixture). The reaction mixture is heated at 110°C over the weekend. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water - 0.1% HCl).

MS (ES+) *m/e* 746.53 (MH^+).

Example 157

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-urea hydrochloride.

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-urea hydrochloride (Example 156) by replacing (6-Methoxy-pyridin-3-yl)-carbamic acid phenyl ester with 3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamine (first step a).

MS (ES+) *m/e* 783.47 (MH^+).

Example 158

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-benzenesulfonamide hydrochloride

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-

3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea (Example 105) by replacing pyridine-3-isocyanate with 4-isocyanato-benzenesulfonamide (Intermediate EE). MS (ES+) *m/e* 794.97 (MH^+).

Example 159

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureidomethyl]-benzoic acid hydrochloride.

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureidomethyl]-benzoic acid methyl ester hydrochloride. (Example 152) (40 mg, 0.05 mmol) is dissolved in methanol (1 ml). KOH (6 mg, 0.12 mmol) is dissolved in water (0.05 ml) and added to the reaction mixture. The reaction mixture is stirred at room temperature for 48 hours. The title compound is obtained after purification by reverse phase column chromatography (Isolute™ C18, 0-100% MeCN in water – 0.1% HCl). MS (ES+) *m/e* 773.969 (MH^+).

Example 160

1-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-urea hydrochloride

This compound is prepared from ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-cyclopentane-1,2-diol (Example 48) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-urea (Example 105) by replacing pyridine-3-isocyanate with 3-isocyanato-5-methyl-isoxazole (Intermediate EF). MS (ES+) *m/e* 720.91 (MH^+).

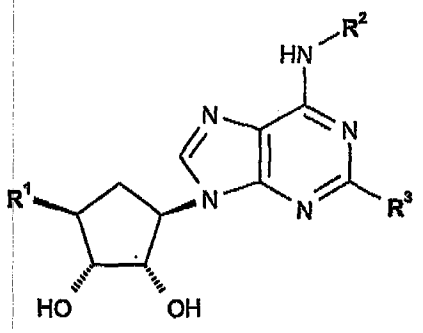
Example 161

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-Diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-ureido]-benzenesulfonamide hydrochloride.

This compound is prepared from (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-purin-9-yl]-5-(4-ethyl-pyrazol-1-yl)-cyclopentane-1,2-diol. (Example 110) using a procedure analogous to that of 1-((R)-1-{6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-ethyl-tetrazol-2-yl)-2,3-dihydroxy-cyclopentyl]-9H-purin-2-yl}-pyrrolidin-

CLAIMS

1. A compound of formula I



I

in free or salt form, wherein

R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_1-C_8-alkoxy, C_6-C_{10}-aryl, R^4 or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;

R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl;

R^3 is hydrogen, halo, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4,

-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_7-C_{14}-aralkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkylamino, -NH-C(=O)-NH-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl or -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy;

R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and

R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

2. A compound according to claim 1, in which
R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_6-C_{10}-aryl or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl optionally substituted at one or two positions by hydroxy;
R^3 is halo, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,

or R^3 is a N-bonded 5-membered heterocyclic group containing 1 or 2 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_7-C_{14}-aralkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkylamino, -NH-C(=O)-NH-di(C_1-C_4-alkyl)amino, or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl;
R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

3. A compound according to claim 2, in which
R^1 denotes a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by oxo, phenyl, methyl, ethyl or by methyl substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy or phenyl optionally substituted at one or two positions by hydroxy;
R^3 is halo, C_2-C_6-alkynyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_6-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{10}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-benzyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_4-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by phenyl optionally substituted by phenoxy,

or R^3 is a N-bonded 5-membered heterocyclic group containing from 1 ring nitrogen atom, that group being optionally substituted by amino, di(C_1-C_4-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-benzyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_6-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-phenyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-phenyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-phenyl-SO_2NH_2, or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_4-alkylaminocarbonyl or C_3-C_6-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl-R^4-benzyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkylamino, -NH-C(=O)-NH-di(C_1-C_4-alkyl)amino, or -NH-C(=O)-NH-benzyl;
R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

4. A compound according to claim 1, in which

R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_1-C_8-alkoxy, C_6-C_{10}-aryl, R^4 or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;

R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl;

R^3 is hydrogen, halo, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,

or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl or -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy;
or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl or -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy;

R^4 and R^5 are each independently a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and

R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

5. A compound according to claim 4, in which
R^1 denotes a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by oxo, C_6-C_{10}-aryl or by C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_{10}-aryl;
R^3 is halo, C_2-C_8-alkynyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by a C_5-C_{10}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl,

-NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{10}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,
or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is C_1-C_8-alkylaminocarbonyl optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-NH-R^6 or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl;
R^5 is a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and
R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

6. A compound according to claim 5, in which
R^1 denotes a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by oxo, C_6-C_8-aryl or by C_1-C_4-alkyl optionally substituted by hydroxy;
R^2 is hydrogen or C_1-C_4-alkyl optionally substituted by hydroxy or C_6-C_8-aryl; and
R^3 is halo, C_2-C_6-alkynyl or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_6-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{10}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy or C_1-C_4-alkoxycarbonyl,
or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5,
or R^3 is C_1-C_4-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, -NH-C(=O)-C_1-C_4-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_4-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_8-aryl optionally substituted by C_6-C_8-aryloxy,
or R^3 is pyrrolidinyl optionally substituted by amino,
or R^3 is a N-bonded 5- to 6-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, that group being optionally substituted by amino or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is C_1-C_4-alkylaminocarbonyl optionally substituted by amino, -NH-C(=O)-NH-R^6 or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-aralkyl;
R^5 is a 5- to 12-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and

R^6 is a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by a 5- or 6-membered heterocyclic group containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur.

7. A compound of formula I substantially as herein described in any one of the Examples.

8. A compound according to any one of the preceding claims for use as a pharmaceutical.

9. A compound according to any one of claims 1 to 7 in combination with an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine or anti-tussive drug substance, said compound and said drug substance being in the same or different pharmaceutical composition.

10. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a compound according to any one of claims 1 to 7, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

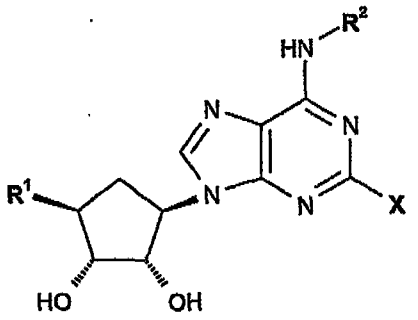
11. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition mediated by activation of the adenosine A_{2A} receptor.

12. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

13. A method of preparing a compound of formula I as defined in claim 1 in free or salt form which comprises

(i) (A) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is amino optionally substituted by C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,
or R^3 is amino substituted by R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,
or R^3 is C_1-C_8-alkylamino optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,

or R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally substituted by amino, C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4, -R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl, reacting a compound of formula II



II

or a protected form thereof, wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and X is halo, with either a compound of formula III

$$H_2N—R^7 \qquad \text{III}$$

or a compound of formula IV

$$H—T \qquad \text{IV}$$

wherein R^7 is C_3-C_8-cycloalkyl optionally substituted by amino, hydroxy, C_7-C_{14}-aralkyloxy, -SO_2-C_6-C_{10}-aryl or -NH-C(=O)-NH-R^6,

or R^7 is R^4, -R^4-C_7-C_{14}-aralkyl or a C_5-C_{15}-carbocyclic group optionally substituted by hydroxy, C_1-C_8-alkyl or C_1-C_8-alkoxycarbonyl,

or R^7 is C_1-C_8-alkyl optionally substituted by hydroxy, R^5, amino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-alkyl-R^5, a C_5-C_{15}-carbocyclic group or by C_6-C_{10}-aryl optionally substituted by C_6-C_{10}-aryloxy,

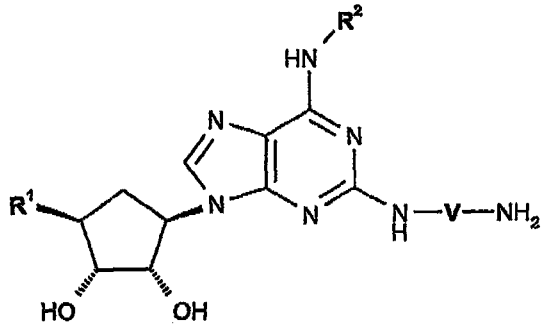
and T is an N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being optionally

141

146

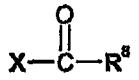
substituted by amino, C_1-C_8-alkyl, C_1-C_8-alkoxy, C_1-C_8-alkylamino, di(C_1-C_8-alkyl)amino, R^4,
-R^4-C(=O)-C_7-C_{14}-aralkyloxy, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkoxy, -NH-C(=O)-C_3-C_8-cycloalkyl, -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-R^4-C_6-C_{10}-aryl, -NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-alkyl-di(C_1-C_4-alkyl)amino, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-R^4, -NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-aryl-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-aralkyloxy or -NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-aralkyl optionally substituted by halo, hydroxyl, carboxy, -C(=NH)NH_2 or C_1-C_4-alkoxycarbonyl;

(B) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is C_1-C_8-alkylamino or C_3-C_8-cycloalkyl substituted by -NH-C(=O)-C_1-C_8-alkyl, reacting a compound of formula V



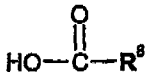
V

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1 and V is C_1-C_8-alkylene or C_3-C_8-cycloalkyl, with a compound of formula VI



VI

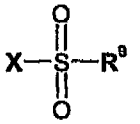
or an amide forming derivative of formula VII



VII

wherein X is a halogen, preferably chloro, and R^8 is C_1-C_8-alkyl, in the presence of a base;

(C) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is C_1-C_8-alkylamino substituted by -NH-SO_2-C_1-C_8-alkyl, reacting a compound of formula IV wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined and V is C_1-C_8-alkylene, with a compound of formula VIII



VIII

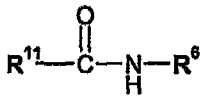
wherein X is a halogen, preferably chloro, and R^9 is C_1-C_8-alkyl, in the presence of a base;

(D) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is C_2-C_8-alkynyl, reacting a compound of formula II or a protected form thereof, where R^1 and R^2 are as defined in claim 1, with a compound of formula IX

$$R^{10}—C\equiv C—H \qquad \text{IX}$$

wherein R^{10} is C_1-C_8-alkyl, in the presence of a base and a catalyst;

(E) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is amino substituted by C_3-C_8-cycloalkyl substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, or R^3 is C_1-C_8-alkylamino substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, where R^6 is as defined in claim 1, reacting a compound of formula V where R^1, R^2 and V are as defined in claim 1, with either a compound of formula X



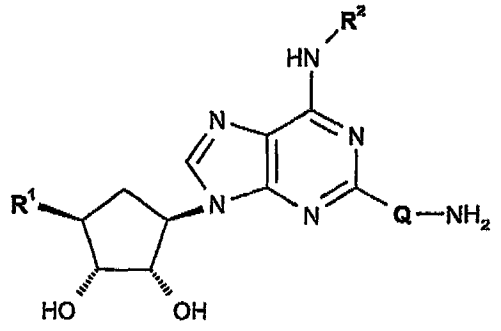
X

or a compound of formula XI

$$O=C=N—R^6 \qquad \text{XI}$$

wherein R^{11} is a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur and R^6 is as defined in claim 1;

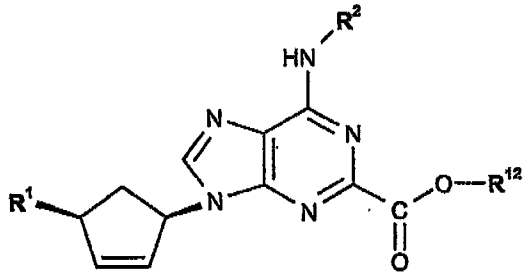
(F) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, that group being substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, where R^6 is as defined in claim 1, reacting a compound of formula XII



XII

wherein R^1 and R^2 are as defined in claim 1 and Q is a N-bonded 3- to 10-membered heterocyclic group containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms and optionally containing from 1 to 4 other heteroatoms selected from the group consisting of oxygen and sulfur, with either a compound of formula X or a compound of formula XI, wherein R^6 and R^{11} are as defined in claim 1;

(G) for the preparation of compounds of formula I where R^3 is C_1-C_8-alkoxycarbonyl, dihydroxylating a compound of formula XIII



XIII

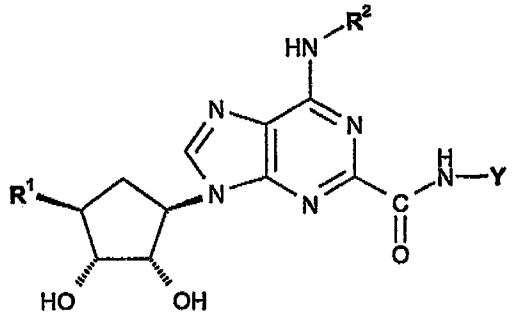
where R^1 and R^2 is as defined in claim 1 and R^{12} is C_1-C_8-alkyl;

(H) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is C_1-C_8-alkylamino-carbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case optionally substituted by amino, or R^3 is aminocarbonyl optionally substituted by R^5, reacting a compound of formula XIII where R^1 and R^2 is as defined in claim 1 and R^{12} is C_1-C_8-alkyl, with a compound of formula XIV

XIV

wherein Y is R^1 and R^2 are as defined in claim 1 and Y is C_1-C_8-alkyl or C_3-C_8-cycloalkyl in either case optionally substituted by amino, or Y is R^5; or

(I) for the preparation of compounds of formula I wherein R^3 is C_1-C_8-alkylamino-carbonyl or C_3-C_8-cycloalkylaminocarbonyl in either case substituted by -NH-C(=O)-NH-R^6, where R^6 is as defined in claim 1, reacting a compound of formula XV



XV

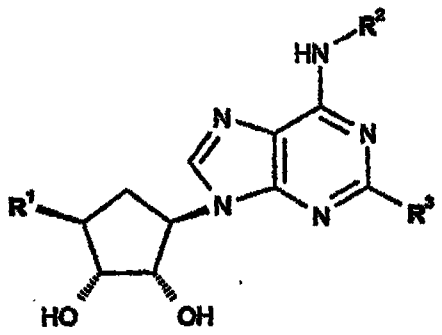
145

150

DERIVADOS DE PURINA QUE ACTÚAN COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR A2A

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

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I:



I

en forma libre o de sal, en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, R^4 o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

146

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -SO_2-arilo de 6 a 10 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6,

-NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre,

estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-

148
153

amino, -NH-C(=O)-NH-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

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

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enlistados posteriormente.

"Grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre" como se utiliza en la presente, está unido a la fracción de ciclopentilo del compuesto de la fórmula I a través de un átomo de

149

nitrógeno del anillo. El grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que está unido al enlace que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno del anillo. De preferencia, el grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado es un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, en especial pirazolilo N-enlazado, tetrazolilo N-enlazado, triazolilo N-enlazado o piridinilo N-enlazado.

"Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. De preferencia halógeno es cloro.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. De preferencia alquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota cadenas de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces de carbono-carbono. De preferencia, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono es alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota cadenas de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más triples enlaces de carbono-carbono, y opcionalmente uno o más dobles enlaces de carbono-carbono. De preferencia, alquinilo de 2 a

150
155

8 átomos de carbono es alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. De preferencia alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, por ejemplo un grupo monocíclico, tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclo-octilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo bicíclico, tal como biciclohéptilo o biciclo-octilo. De preferencia cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino" y "di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino", como se utiliza en la presente, denotan amino sustituido respectivamente por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definen anteriormente en la presente, los cuales pueden ser iguales o diferentes. De preferencia alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino son, respectivamente, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino y di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo" y "alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo", como se utilizan en la presente,

151
256

denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente, como se definen anteriormente en la presente, unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. De preferencia, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, respectivamente,.

"Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-carbonilo", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, unido por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. De preferencia cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-carbonilo es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-carbonilo.

"Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, unido por un átomo de carbono al átomo de nitrógeno de un grupo amino. De preferencia cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino es cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono-amino.

"Arilo de 6 a 10 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático carbocíclico monovalente que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el cual puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico, tal como fenilo, o un grupo bicíclico, tal como naftilo. De preferencia, arilo de 6 a 10 átomos de carbono es arilo de 6 a 8 átomos de carbono, en especial fenilo.

"Aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo, por ejemplo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por arilo de 6 a 10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente. De preferencia aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono es aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, en especial fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo" y "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo", como se utilizan en la presente, denotan alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino, respectivamente, como se definen anteriormente en la presente, unidos por un átomo de carbono a un grupo carbonilo. De preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, respectivamente,.

"Grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo carbocíclico que tiene de 5 a 15 átomos de carbono del anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, ya sea aromático o no aromático, tal como un ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo o fenilo, o un grupo bicíclico, tal como biciclo-octilo, biciclo-nonilo, biciclo-decilo, indanilo o indenilo, nuevamente cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más, usualmente uno o dos, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono. De preferencia el grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono es un grupo carbocíclico de 5 a 10 átomos de carbono, en especial fenilo, ciclohexilo o indanilo. El grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono puede estar insustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos sobre el anillo heterocíclico incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino, amino-carbonilo, nitro, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en especial hidroxilo o amino.

"Grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre", como se utiliza en la presente, puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado, tal como furanilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo, o un grupo heterocíclico bicíclico saturado o insaturado, tal como indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzotiofurazanilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo. Los grupos heterocíclicos monocíclicos preferidos incluyen pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piridinilo y piperidinilo.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos preferidos incluyen indolilo, quinolinilo y bencimidazolilo. El grupo heterocíclico de 5 a 12

miembros puede estar insustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por hidroxilo), alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino-carbonilo. En especial, los sustituyentes preferidos incluyen cloro, ciano, carboxilo, amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo.

"Grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre", como se utiliza en la presente, puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, tal como furanilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo. Los grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros preferidos incluyen pirazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piridinilo y piperidinilo. El grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede estar insustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo, amino, nitro, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

155
160

(opcionalmente sustituido por hidroxilo), alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino-carbonilo. Los sustituyentes especialmente preferidos incluyen cloro, ciano, carboxilo, amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", implican la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

En los compuestos de la fórmula I, los siguientes son los aspectos adecuados o preferidos de la invención, ya sea de una manera independiente o en cualquier combinación:

R^1 adecuadamente denota un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros N-enlazado que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo que está opcionalmente sustituido en una posición por oxo, metilo, etilo, fenilo, o metilo sustituido por hidroxilo. Sin embargo, R^1 es de preferencia un grupo heterocíclico de 5 miembros N-enlazado que contiene 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo, que está sustituido en una posición por metilo, etilo, fenilo, o metilo sustituido

150
167

por hidroxilo.

R^2 es adecuadamente hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo o arilo de 6 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo. Arilo de 6 a 8 átomos de carbono es de preferencia fenilo. Sin embargo, R^2 es de preferencia hidrógeno o alquilo de 2 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido por hidroxilo. En un aspecto especialmente preferido, R^2 es 2,2-difenil-etilo, 2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etilo, 6-fenetilo ó 1-hidroxi-metil-2-fenil-etilo. En otro aspecto especialmente preferido, R^2 es hidrógeno o propilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo;

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 miembros N-enlazado que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-SO_2NH_2, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, -NH-C(=O)-NH-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6

miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, fenilo, metilo, etilo o por metilo sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo;

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 10 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-bencilo o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

-NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por fenilo opcionalmente sustituido por fenoxilo,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 miembros N-enlazado que contiene 1 átomo de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-benciloxilo, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-fenilo, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-fenil-R^4, -NH-C(=O)-NH-fenil-SO_2NH_2, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-bencilo, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, -NH-C(=O)-NH-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, o -NH-C(=O)-NH-bencilo;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo

heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I, en forma libre o de sal, en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, R^4 o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8

162
167

átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -SO_2-arilo de 6 a 10 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono;

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-R^6,

-NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que

opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por un grupo carbocíclico de 5 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 10 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que

opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-NH-R^6 o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^5 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, arilo de 6 a 8 átomos de carbono o por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

166
127

opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 8 átomos de carbono; y

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 10 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 8 átomos de carbono,

o R^3 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido por amino,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-NH-R^6 o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono;

R^5 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene

167
171

cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la fórmula I incluyen aquéllos descritos posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos representados por la fórmula I son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoro-acético, ácido propiónico, y ácido butírico; de los hidroxi-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácido málico; de los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico; de los ácidos carboxílicos

aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido difenil-acético, ácido *para*-bifenil-benzoico, o ácido trifenil-acético; de los hidroxi-ácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-carboxílico, o ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico; de los ácidos cinámicos, tales como ácido 3-(2-naftalenil)-propenoico, ácido *para*-metoxi-cinámico, o ácido *para*-metil-cinámico; y de los ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencen-sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de la Fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables, tales como las que se conocen bien en la técnica; las sales adecuadas incluyen las sales de metales, en particular las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o las sales con amoniaco o con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas, o piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula I mediante procedimientos de formación de sales conocidos

La invención proporciona, en otro aspecto, un método para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en forma libre o de sal, el cual comprende:

169

(i) (A) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, $-SO_2$-arilo de 6 a 10 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, R^4-C(=O)aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de

opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -SO_2-arilo de 6 a 10 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-R^6,

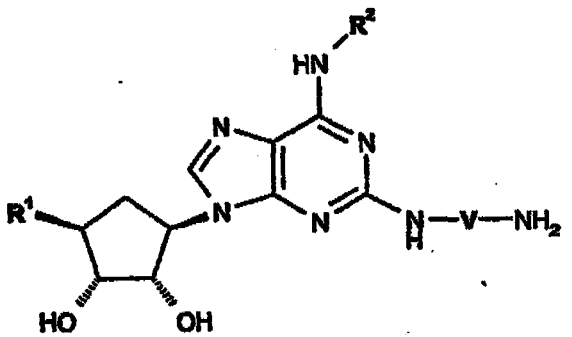
o R^7 es R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

y T es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-

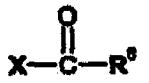
SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

(B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido por -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V:



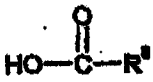
V

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y V es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula VI:



VI

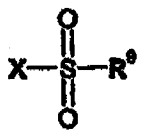
o un derivado de formación de amida de la fórmula VII:



VII

en donde X es un halógeno, de preferencia cloro, y R^8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en la presencia de una base;

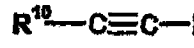
C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino sustituido por -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y V es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

en donde X es un halógeno, de preferencia cloro, y R^9 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en la presencia de una base;

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II o una forma protegida del mismo, en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula IX:



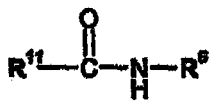
IX

en donde R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en la

174
178

presencia de una base y un catalizador;

(E) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es amino sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, en donde R^6 es como se define anteriormente en la presente, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V en donde R^1, R^2 y V son como se definen anteriormente en la presente, ya sea con un compuesto de la fórmula X:



X

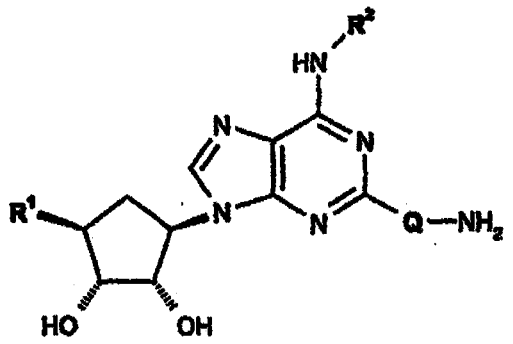
o bien con un compuesto de la fórmula XI:



XI

en donde R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^6 es como se define anteriormente en la presente;

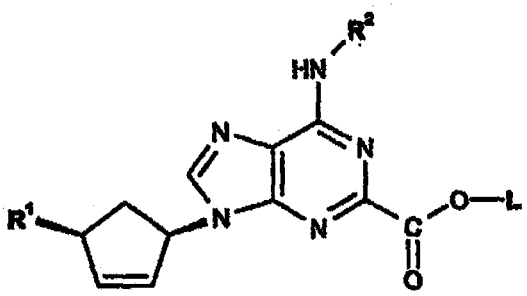
(F) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, en donde R^6 es como se define anteriormente en la presente, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII:



XII

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y Q es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, ya sea con un compuesto de la fórmula X o un compuesto de la fórmula XI, en donde R^6 y R^{11} son como se definen anteriormente en la presente;

(G) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, dihidroxilar un compuesto de la fórmula XIII:



XIII

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y L es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

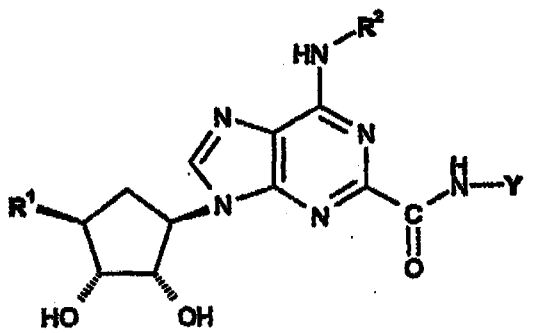
(H) para la preparación de los compuestos de la fórmula

I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIII en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y R^{12} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula XIV:

$$H_2N — Y \qquad \text{XIV}$$

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, e Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, o Y es R^5; o

(l) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo en cualquier caso sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, en donde R^6 es como se define anteriormente en la presente, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XV:



XV

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, e Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de

3 a 8 átomos de carbono en cualquier caso sustituido por amino, o Y es R^5, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono en la presencia de una base, con un compuesto de la fórmula X o un compuesto de la fórmula XI, en donde R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y R^6 es como se define anteriormente en la presente; y

(ii) remover cualesquiera grupos protectores y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I, en forma libre o de sal.

La variante del proceso (A) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de haluros con aminas, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo dicloro-benceno, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona (NMP), ó 1,4-dioxano o mezclas de los mismos, opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como yoduro de sodio, y una base, tal como trietil-amina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 100°C a 250°C, de preferencia entre 100°C y 240°C, por ejemplo mediante calentamiento con radiación de microondas.

La variante del proceso (B) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas con ácidos carboxílicos o haluros de ácido para formar amidas, o de una manera

análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La base es de preferencia di-isopropil-etil-amina (DIPEA). La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano seco (THF). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

La variante del proceso (C) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas con haluros de alquil-sulfonilo para formar alquil-sulfonil-aminas, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La base es de preferencia di-isopropil-etil-amina (DIPEA). La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano seco (THF). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

La variante del proceso (D) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de haluros con alquinos, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. El catalizador es de preferencia un catalizador de paladio (junto con una sal de CuI) y la base es de preferencia butil-amina. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como dimetil-formamida (DMF). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 40°C a 200°C, de preferencia de 80°C a 160°C, en especial de aproximadamente 120°C.

129
183

La variante del proceso (E) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas con acil-imidazoles o isocianatos, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. R^{11} en la fórmula X es de preferencia imidazolilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tolueno y/o alcohol isopropílico. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

La variante del proceso (F) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas con acil-imidazoles o isocianatos, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. R^{11} en la fórmula XII es de preferencia imidazolilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tolueno y/o alcohol isopropílico. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

La variante del proceso (G) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la dihidroxilación de los compuestos carbocíclicos insaturados, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. De preferencia se utiliza un agente dihidroxilante, tal como tetróxido de osmio (OsO_4), ya sea en una cantidad estequiométrica o bien en una cantidad catalítica, de preferencia junto con un re-oxidante, tal como

N-óxido de N-metil-morfolina (NMO), o de una manera alternativa, utilizando AD-mezcla-α o AD-mezcla-β. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

La variante del proceso (H) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de ésteres con aminas para formar amidas, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano seco. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

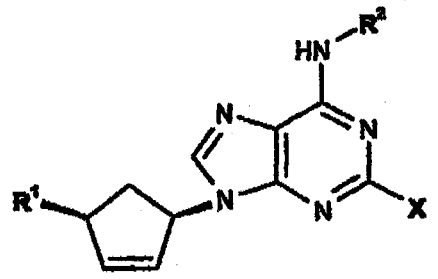
La variante del proceso (I) se puede llevar a cabo empleando los procedimientos conocidos para la reacción de aminas primarias o secundarias con acil-imidazoles o isocianatos, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tolueno y/o alcohol isopropílico. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

En donde se hace referencia en la presente a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons

Inc, Tercera Edición, 1999, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre pueden ser convertidos en forma de sal, y *viceversa*, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como los estereoisómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica, a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante la dihidroxilación de un compuesto de la fórmula XVI:



XVI

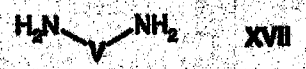
en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y X es halógeno, de preferencia cloro, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

182
182

De preferencia se utiliza un agente dihidroxilante, tal como tetróxido de osmio (OsO_4), ya sea en una cantidad estequiométrica o bien en una cantidad catalítica, de preferencia junto con un re-oxidante, tal como N-óxido de N-metil-morfolina (NMO), o de una manera alternativa, utilizando AD-mezcla-α o AD-mezcla-β. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula III o IV están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula V se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II, en donde R^1, R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XVII:



XVII

en donde V es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo NMP o CH_3CN. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 150°C a 220°C.

Los compuestos de la fórmula VI, VII, VIII, IX, X o XI están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los

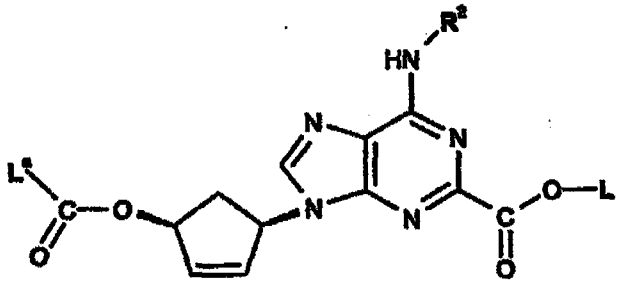
procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II en donde en donde R^1, R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XVIII:

$$H — Q — NH_2 \qquad \text{XVIII}$$

en donde Q es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo sulfóxido de dimetilo. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 80°C a 150°C.

Los compuestos de la fórmula XIII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XIX



XIX

en donde R^2 y L son como se definen anteriormente en la presente, y L^a es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia

184
180

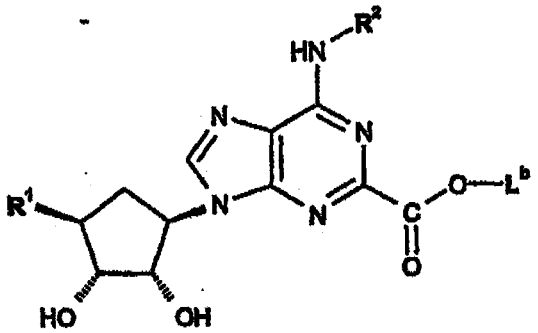
metilo, con un compuesto de la fórmula XX:

$$H\text{-}R^1 \qquad XX$$

en donde R^1 es como se define anteriormente en la presente, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 20°C a 80°C.

Los compuestos de la fórmula XIV están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

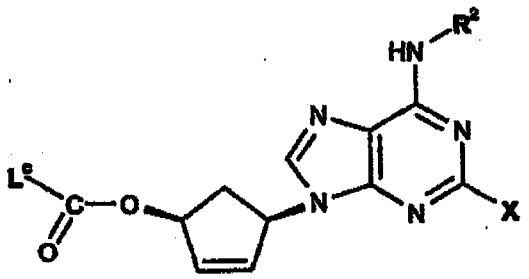
Los compuestos de la fórmula XV se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXI



XXI

en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y L^b es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia metilo, con el compuesto de la fórmula XVII en donde V es como se define anteriormente en la presente, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 80°C a 120°C.

Los compuestos de la fórmula XVI se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXII:

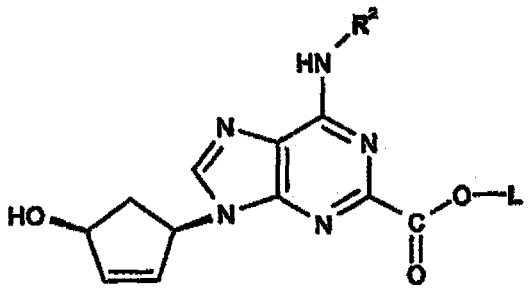


XXII

en donde R^1, R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XX, en donde R^1 es como se define anteriormente en la presente, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 50°C.

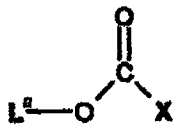
Los compuestos de la fórmula XVII o XVIII están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XIX se preparan mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXIII:



XXIII

en donde R^2 y L son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XXIV:

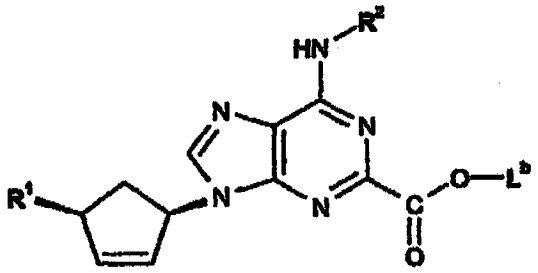


XXIV

en donde L^a es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es halógeno, de preferencia cloro, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado, de preferencia en la presencia de una base, por ejemplo piridina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula XX están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XXI se pueden preparar mediante la dihidroxilación de un compuesto de la fórmula XXV:

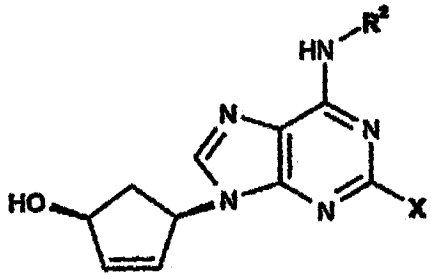


XXV

en donde R^1, R^2 y L^b son como se definen anteriormente en la presente, o de una manera análoga a la descrita posteriormente en

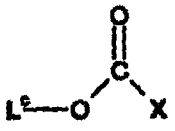
la presente, en los Ejemplos. De preferencia se utiliza un agente dihidroxilante, tal como tetróxido de osmio (OsO_4), ya sea en una cantidad estequiométrica o bien en una cantidad catalítica, de preferencia junto con un re-oxidante, tal como N-óxido de N-metil-morfolina (NMO), o de una manera alternativa, utilizando AD-mezcla-α o AD-mezcla-β. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula XXII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXVI:



XXVI

en donde R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XXVII:



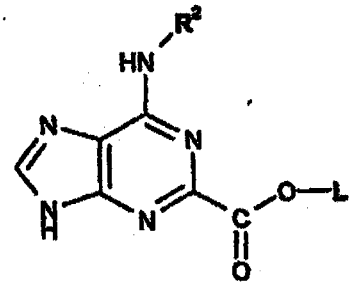
XXVII

en donde L^c es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es halógeno, de preferencia cloro, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano

182
192

desoxigenado, de preferencia en la presencia de una base, por ejemplo piridina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula XXIII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXVIII:

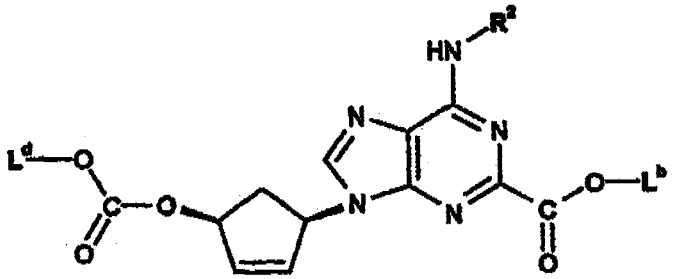


XXVIII

en donde R^2 y L son como se definen anteriormente en la presente, con (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y un catalizador, tal como aquél generado a partir de tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio y trifenil-fosfina, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado o sulfóxido de dimetilo. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 60°C a 100°C, de preferencia de aproximadamente 80°C.

Los compuestos de la fórmula XXIV están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

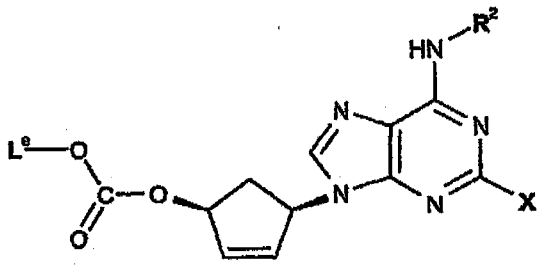
Los compuestos de la fórmula XXV se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXIX:



XXIX

en donde R^2 y L^b son como se definen anteriormente en la presente, y L^d es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia metilo, con un compuesto de la fórmula XX en donde R^1 es como se define anteriormente en la presente, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 50°C.

Los compuestos de la fórmula XXVI se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXX:



XXX

en donde R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, y L^e es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia

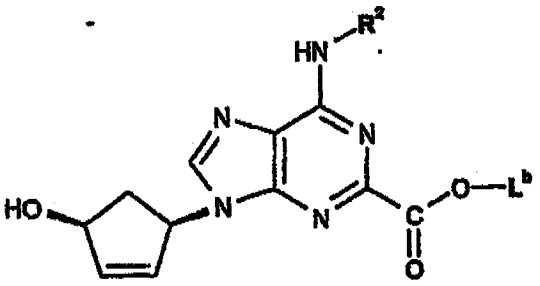
190
194

metilo, con un compuesto de la fórmula XX en donde R^1 es como se define anteriormente en la presente, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 50°C.

Los compuestos de la fórmula XXVII están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

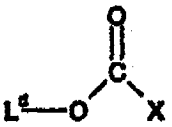
Los compuestos de la fórmula XXVIII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de sal de la fórmula XXVIII en donde R^2 y L son como se definen anteriormente en la presente, con un agente sililante, por ejemplo (N,O-bis-(tri-metil-silil)-acetamida), o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano seco. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 60°C a 100°C, de preferencia de aproximadamente 80°C. Una sal preferida es el clorhidrato de metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico, que se prepara empleando el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 01/94368.

Los compuestos de la fórmula XXIX se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXXI:



XXXI

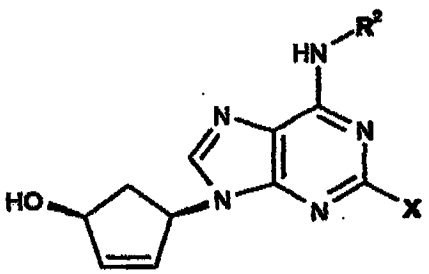
en donde R^2 y L^b son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XXXII:



XXXII

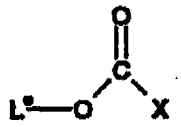
en donde L^d es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y X es halógeno, de preferencia cloro, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado, de preferencia en la presencia de una base, por ejemplo piridina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 50°C, de preferencia la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula XXX se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXXIII:



XXXIII

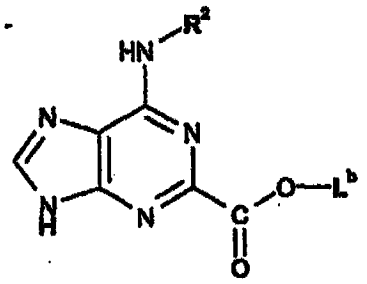
en donde R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, con un compuesto de la fórmula XXXIV:



XXXIV

en donde L^e es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y X es halógeno, de preferencia cloro, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado, de preferencia en la presencia de una base, por ejemplo piridina. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 40°C, de preferencia la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula XXXI se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXXV:



XXXV

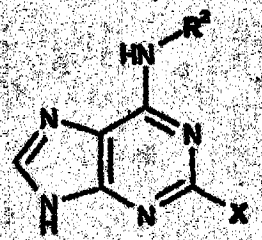
en donde R^2 y L^b son como se definen anteriormente en la presente, con (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclopenten-1-ol en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y un catalizador, tal como aquél generado a partir de tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio y trifenil-fosfina, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo

193

convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado o sulfóxido de dimetilo. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 60°C a 100°C, de preferencia de aproximadamente 80°C;

Los compuestos de la fórmula XXXII están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XXXIII se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XXXVI:



XXXVI

en donde R^2 y X son como se definen anteriormente en la presente, con (1S,4R)-cis-4-Acetoxi-2-ciclopenten-1-ol en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y un catalizador, tal como aquél generado a partir de tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio y trifenil-fosfina, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano desoxigenado o sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las temperaturas de reacción adecuadas son de 40°C a 60°C, de preferencia de aproximadamente 50°C.

Los compuestos de la fórmula XXXIV están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XXXV se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de sal de la fórmula XXXVI en donde R^2 y L^b son como se definen anteriormente en la presente, con un agente sililante, por ejemplo (N_5O-bis-(trimetil-silil)-acetamida), o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio ambiente inerte, por ejemplo en argón, utilizando un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano seco. Las temperaturas de reacción adecuadas son de 60°C a 100°C, de preferencia de aproximadamente 80°C. Una sal preferida es clorhidrato de metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico, que se prepara empleando el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 01/94368.

Los compuestos de la fórmula XXXVI están comercialmente disponibles, o se pueden obtener mediante los procedimientos conocidos para la preparación de tales compuestos, o de una manera análoga a la descrita en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como productos farmacéuticos. En particular, activan el receptor A_{2A} de adenosina, es decir, actúan como agonistas del receptor A_{2A}. Sus propiedades como agonistas de A_{2A}

145
199

se puede demostrar empleando el método descrito por L. J. Murphree y colaboradores, en *Molecular Pharmacology* 61, 455-462 (2002).

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente, tienen valores Ki debajo de 3.0 µM en el ensayo anterior, y en la mayoría de los casos, debajo de 1.0 µM. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 4, 7, 12, 22, 37, 40, 45, 47, 54, 64, 67, 77, 86, 96, 109, 127, 150 y 157 tienen valores K_i de 0.197, 0.172, 0.043, 0.272, 0.138, 0.121, 0.067, 0.017, 0.010, 0.072, 0.049, 0.071, 0.020, 0.040, 0.002, 0.005, 0.003, 0.006 y 0.003 µM, respectivamente.

Teniendo consideración de su activación del receptor A_{2A} de adenosina, los compuestos de la fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como "agentes de la invención", son útiles en el tratamiento de las condiciones que respondan a la activación del receptor A_{2A} de adenosina, en particular, condiciones inflamatorias o alérgicas. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

De conformidad con lo anterior, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas que dan como resultado, por ejemplo, reducción de daño del tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progreso de la enfermedad. Las enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar

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

Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. Se debe entender que el tratamiento de asma también abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5

años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser aparente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común para un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 a 6 am, es decir, en un tiempo normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Teniendo consideración de su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de los eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el

198
202

tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucren infiltración eosinofílica patológica de los tejidos pulmonares), incluyendo hiper-eosinofilia en lo que se refiere a sus efectos sobre las vías respiratorias y/o los pulmones, así como, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias a consecuencia o concomitantes al síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos.

Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angiitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, penfigo, epidermólisis bulosa acquisita, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tengan un componente inflamatorio, por ejemplo el tratamiento de enfermedades y condiciones de los

199
2005

ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afecten a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las que estén implicadas las reacciones autoinmunes, o que tengan un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis activa, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis soriática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

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

glaucoma, daño isquémico de tejidos/órganos por reperfusión, y llagas por la cama.

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

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármacos anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas, o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de estos fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos.

Un agente de la invención se puede mezclar con otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija, o se puede

201
205

administrar por separado, antes, de una manera simultánea con, o después de la otra sustancia de fármaco.

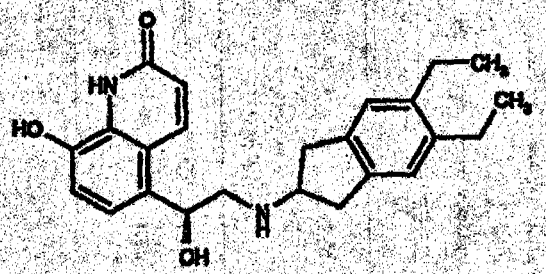
De conformidad con lo anterior, la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describe anteriormente en la presente, con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, anti-histamínica, o anti-tusiva, estando el agente de la invención y esta sustancia de fármaco en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99, y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroidales, tales como los descritos en las Patentes Números DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, y WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina

(Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(MR) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805; WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345; y los antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina, tales como los descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/42298.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen a los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, y CHF 4226 (Chiesi), y glucopirrolato, pero también aquéllos descritos en las Patentes Números EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285; y los agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como

albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial formoterol, carmoterol, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos de la misma, en especial un compuesto de la Fórmula:



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

Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles

adecuados incluyen los antagonistas muscarínicos/agonistas de adrenoceptor beta-2 dobles, tales como los que se dan a conocer en las Patentes Números US 2004/0167167, WO 04/74246, WO 04/74812, y US 2004/0242622.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina, y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, misolastina, y tefenadina, así como las que se dan a conocer en las Patentes Números JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Otras combinaciones útiles de los agentes de la invención con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con los antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9, y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700, y SCH-D, los antagonistas Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-2-aminio (TAK-770), y los antagonistas CCR-5 descritos en las Patentes Números US 6166037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), WO 04/18425 y WO 04/026873.

De conformidad con lo anterior, la invención también

205
209

proporciona un método para el tratamiento de una condición que responda a la activación del receptor A_{2A} de adenosina, por ejemplo una condición inflamatoria o alérgica, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición que responda a la activación del receptor A_{2A} de adenosina, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del intestino.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente

aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, anti-histamínico, o anti-tusivo, como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales, y las técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a ó HFA227, o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I que tiene un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a

proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio, típicamente del 0.05 al 2.0 por ciento de estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

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

Las dosificaciones de los compuestos de la Fórmula I empleadas en la práctica de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administrarse mediante inhalación son del orden de 0.005 a 10 miligramos, mientras que para la administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.05 a 100 miligramos.

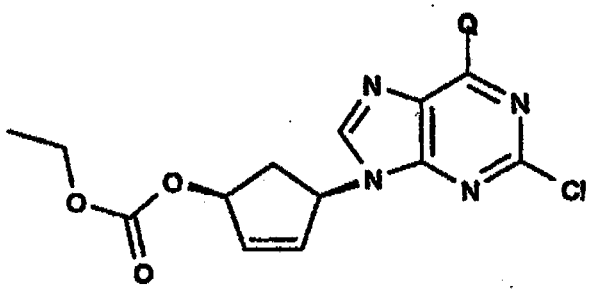
La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Las abreviaturas utilizadas son como sigue: CDI es 1,1'-carbonil-di-imidazol, DCM es diclorometano, DIPEA es di-isopropil-etil-amina, DMF es dimetil-formamida, THF es tetrahidrofurano, HPLC es Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento, DMSO es sulfóxido de dimetilo, HCl es ácido clorhídrico, TFA es ácido trifluoro-acético, y DMAP es 4-dimetil-amino-piridina.

Preparación de Intermediarios

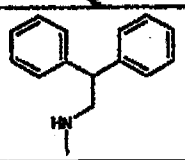
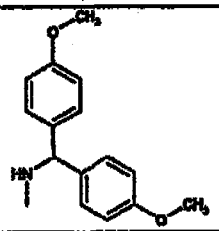
Los siguientes intermediarios de la fórmula (A):



A

se muestran en la siguiente Tabla 1, describiéndose posteriormente su método de preparación.

TABLA I

Intermediario	Q	M/s (MH+)
AA		504
AB		-
AC	Cl	343

Intermediario AA

Etil-éster de (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico

AA1) (2-cloro-9H-purin-6-il)-(2,2-difenil-etil)-amina:

La 2,6-dicloro-purina (20.00 gramos, 106 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (250 mililitros) bajo una atmósfera de argón. Se agrega di-isopropil-amina (16.38 gramos, 127 milimoles) seguida por 2,2-difenil-etil-amina (25.00 gramos, 127 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 6 horas. Se remueve el 50 por ciento del solvente al vacío y se reemplaza con MeOH. El precipitado resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz); 8.05 (br s, 1H), 7.35-7.10 (m, 10H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), MS (ES+) *m/e* 350 (MH^+).

AA2) (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclopent-2-enol:

La (2-cloro-9H-purin-6-il)-(2,2-difenil-etil)-amina (12.92 gramos, 36.97 milimoles) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agregan tetrahidrofurano desoxigenado seco (100 mililitros) y sulfóxido de dimetilo seco (2 mililitros), y la suspensión se enfría en un baño de hielo. Luego se agrega lentamente hidruro de sodio al 95 por ciento (0.89 gramos, 36.97 milimoles), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclo-penten-1-ol (5.00 gramos, 35.20 milimoles) y trifenil-fosfina (1.38 gramos, 5.28 milimoles) se

colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano desoxigenado seco (50 mililitros). Esta solución se agrega a la solución aniónica por medio de una jeringa. Entonces se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (2.03 gramos, 1.76 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se absorbe en diclorometano (50 mililitros), y se vierte en dietil-éster en vigorosa agitación (300 mililitros). El precipitado se filtra, el filtrado se toma, y el solvente se remueve al vacío, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.65 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 6.35 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.15 (d, 1H), MS (ES+) *m/e* 432 (MH^+).

AA3) Etil-éster de (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico:

El (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enol (3.00 gramos, 6.95 milimoles) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano seco (100 mililitros), seguido por piridina seca (1.10 gramos, 13.90 milimoles). Se agrega lentamente cloroformato de etilo (3.02 gramos, 27.80 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se divide entre diclorometano (200 mililitros) y ácido cítrico al 10 por ciento (200 mililitros). La capa orgánica se

lava con agua (150 mililitros) y salmuera (150 mililitros), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, iso-hexano / acetato de etilo 2:1).^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70 (br s, 1H), 7.35-7.15 (m, 10H), 635 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 1.30 (t, 3H), MS (ES_+) *m/e* 504 (MH^+).

Intermediario AB

Etil-éster de (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico

AB1) Bis-(4-metoxi-fenil)-metanona-oxima

La 4,4'-dimetoxi-benzofenona (25 gramos, 103 milimoles) se suspende en etanol (150 mililitros) y piridina (30 mililitros). Se agrega clorhidrato de hidroxilamina (21.50 gramos, 310 milimoles), y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se divide entre acetato de etilo (500 mililitros) y agua (500 mililitros). La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene en seguida de la cristalización a partir de acetato de etilo / ciclo-hexano. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70 (s, 1H), 7.40 (d de d, 4H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

AB2) C,C-Bis-(4-metoxi-fenil)-metil-amina

La bis-(4-metoxi-fenil)-metanona-oxima (20 gramos, 77.82

milimoles) se suspende en amoníaco (450 mililitros) y etanol (90 mililitros). Se agrega acetato de amonio (3.00 gramos, 38.91 milimoles) se agrega seguido por la adición en porciones de polvo de zinc (25.29 gramos, 389.1 milimoles). Una vez que se termina la adición, la mezcla de reacción se calienta lentamente a 50°C. Cuando ha cesado la efervescencia, la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, y se agrega acetato de etilo (250 mililitros). La mezcla de reacción se filtra a través de Celite® y las fases se separan. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío para dar el compuesto del título. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10 (s, 1H), 3.75 (s, 6H).

AB3) Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-(2-cloro-9H-purin-6-il)-amina:

El compuesto del título se prepara a partir de 2,6-dicloro-purina y C,C-Bis-(4-metoxi-fenil)-metil-amina (AB2), empleando un procedimiento análogo a aquél del intermediario AA1. ^1H RMN (d_6-DMSO, 400 MHz); 8.20 (br s, 1H), 7.25 (d, 4H), 6.90 (d, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.15 (m, 1H), MS (ES+) *m/e* 396 (MH^+).

AB4) (1S,4R)-4-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enol:

El compuesto del título se prepara a partir de la bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-(2-cloro-9H-purin-6-il)-amina (AB3), empleando un procedimiento análogo a aquél del intermediario AA2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 9.10 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.30 (d, 4H), 6.90 (d, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.30 (d,

213
227

1H), 4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), MS (ES+) *m/e* 478 (MH^+).

AB5) Etil-éster del ácido S-oxi-benzotriazol-1-carboxílico:

El compuesto del título se prepara a partir del 1-hidroxi-benzotriazol mediante el procedimiento de Wuts, Peter G. M. y colaboradores, Organic Letters (2003), 5 (9), 1483-1485. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.60 (q, 2H), 1.55 (t, 3H).

AB6) Etil-éster de (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico:

El (1S,4R)-4-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enol (8.00 gramos, 16.75 milimoles) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega piridina seca (80 mililitros) seguida por di-isopropil-amina (16 mililitros). Se agrega una cantidad catalítica de 4-dimetil-amino-piridina seguida por etil-éster del ácido 3-oxi-benzotriazol-1-carboxílico (6.94 gramos, 33.50 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 18 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se divide entre acetato de etilo (500 mililitros) y HCl 2M (200 mililitros). La capa orgánica se lava con agua (150 mililitros) y salmuera (150 mililitros), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice,

214
218

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

Intermediario AC

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

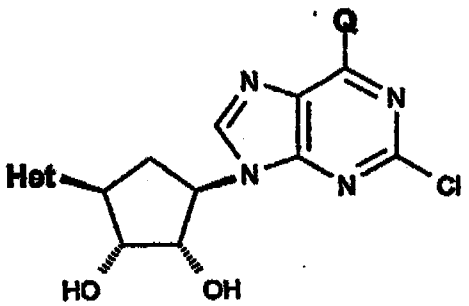
AC1) (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enol:

La 2,6-dicloro-purina (10 gramos, 52.90 milimoles), (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclo-penten-1-ol (10 gramos, 70.40 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (3.20 gramos, 3.50 milimoles) y trifenil-fosfina soportada por polímero (aproximadamente 3 milimoles/gramo, 11.60 gramos, 35.00 milimoles) se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano desoxigenado seco (80 mililitros), y la mezcla de reacción se agita suavemente durante 5 minutos. Se agrega trietil-amina (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, la trifenil-fosfina soportada por polímero se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, diclorometano / metanol, 25:1). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.30 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), MS (ES_+) *m/e* 271 (MH^+).

AC2) Etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico:

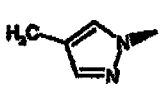
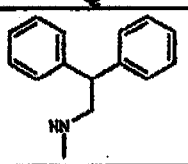
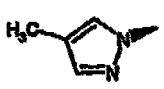
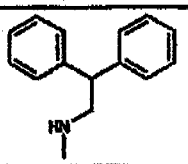
El compuesto del título se prepara a partir del (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enol (AC1), empleando un procedimiento análogo a aquél del Intermediario AA3. Purificación mediante cristalización a partir de MeOH. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (t, 3H), MS (ES_+) *m/e* 343 (MH^+).

Los siguientes intermediarios de la fórmula (B):

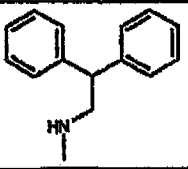
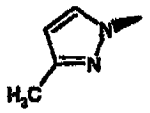
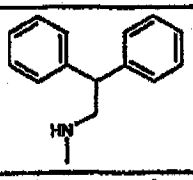
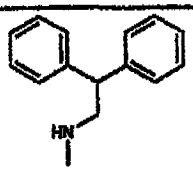
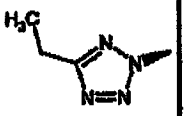
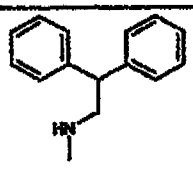
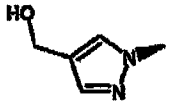
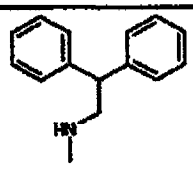
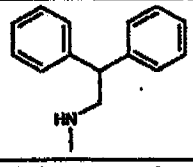
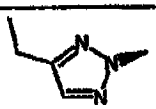
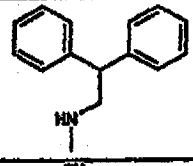
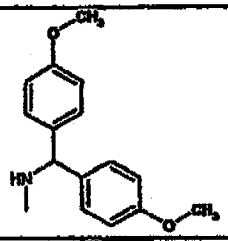
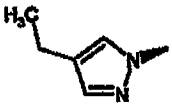
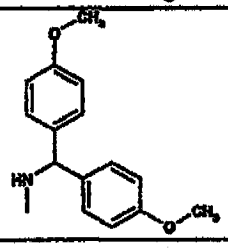


se muestran en la siguiente Tabla 2, describiéndose posteriormente el método de preparación.

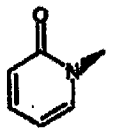
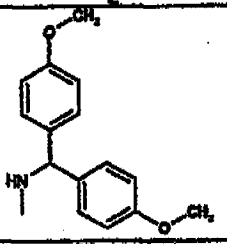
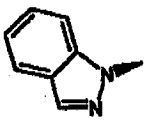
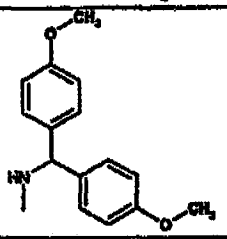
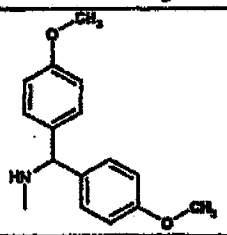
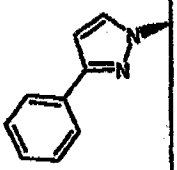
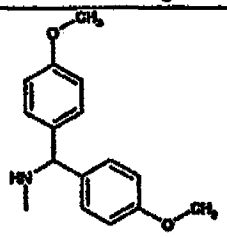
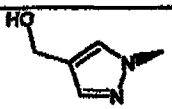
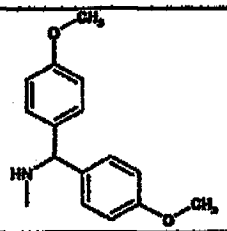
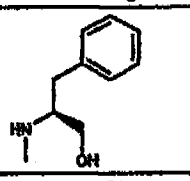
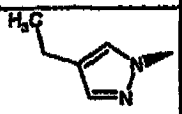
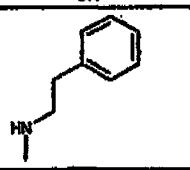
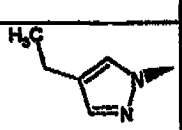
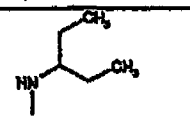
TABLA 2

Intermediario	Het	Q
BA1		
BA2		

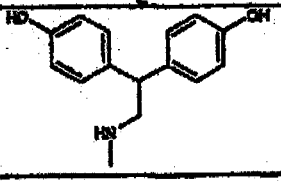
216
220

Intermediario	Het	Q
BA3		
BA4		
BA5		
BA6		
BA7		
BA8		
BA9		
BB1		
BB2		

217
227

Intermediario	Het	Q
BB3		
BB4		
BB5		
BB6		
BB7		
BC1		
BD1		
BE1		

218

Intermediario	Het	Q
BF1		

Intermediario BA1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amina:

El etil-éster de (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AA) (2.00 gramos, 3.97 milimoles) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano desoxigenado seco (20 mililitros), seguido por 4-metil-pirazol (0.36 gramos, 4.37 milimoles) y trifenil-fosfina (0.16 gramos, 0.60 milimoles). Entonces se agrega tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (0.23 gramos, 0.20 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve al vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, iso-hexano / acetato de etilo, 1:2). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.10 (br s, 1H), 7.35-7.15 (m, 12H), 6.25 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), MS (ES_+) *m/e* 496 (MH^+).

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

La {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amina (paso 1) (1.50 gramos, 3.03 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (30 mililitros). Se agrega N-óxido de N-metil-morfolina (0.71 gramos, 6.06 milimoles), seguida por tetróxido de osmio (3 mililitros, al 4 por ciento en agua). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve al vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, diclorometano / metanol, 25:1). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.90 (br s, 1H), 7.40-7.15 (m, 12H), 5.95 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), MS (ES+) *m/e* 531 (MH^+).

Intermediario BA2-BA5

Estos compuestos, es decir,

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA2);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-[1,2,3]-triazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA3);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(3-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA4);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-pirazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA5);

220
224

se preparan mediante un procedimiento análogo al del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA1), mediante el reemplazo del 4-metil-pirazol en el paso 1 con el heterociclo de nitrógeno de 5 miembros apropiado.

Intermediario BA6

(1R,2S,3R,5S)-3-f2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-f5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) 2,6-dicloro-9-[(1R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purina:

El etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC) (3 gramos, 8.75 milimoles), 5-etil-2H-tetrazol (0.94 gramos, 9.62 milimoles), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.40 gramos, 0.44 milimoles), y trifenil-fosfina (0.35 gramos, 1.32 milimoles), se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano desoxigenado seco (40 mililitros), y la mezcla de reacción se agita suavemente durante 5 minutos. Se agrega trietil-amina (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se absorbe en metanol (50 mililitros) y el sólido se filtra - producto. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.55 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.85 (q, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), MS (ES_+) *m/e* 351 (MH^+).

b) {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amina:

La 2,6-dicloro-9-[(1R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purina (paso 1) (0.2 gramos, 0.57 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (5 mililitros) bajo una atmósfera de argón. Se agrega di-isopropil-amina (0.088 gramos, 0.68 milimoles), seguida por 2,2-difenil-etil-amina (0.123 gramos, 0.63 milimoles) y la mezcla de reacción se agita a 50°C durante 4 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo se divide entre diclorometano (20 mililitros) y HCl 2M (20 mililitros). La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros), agua (20 mililitros) y salmuera (20 mililitros), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío para dar el compuesto del título. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20 (br s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 6.30 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.85 (q, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), MS (ES+) *m/e* 512 (MH^+).

c) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

El compuesto del título se prepara a partir de la {2-cloro-9-[(1R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purin-6-il}-(2,2-difenil-etil)-amina (paso 1), empleando un procedimiento análogo a aquél del Intermediario BA1, paso 2. Purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). ^1H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.20 (s, 1H), 7.45-7.15 (m,

222
226

10H), 5.30 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), MS (ES_+) *m/e* 546 (MH^+).

Intermediario BA7

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando el mismo procedimiento que el del Intermediario BA6, mediante el reemplazo del 5-etil-2H-tetrazol con {1H-pirazol-4-il)-metanol (paso 1). MS (ES+) *m/e* 546 (MH^+).

Intermediario BA8

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA6), mediante el reemplazo del 5-etil-2H-tetrazol con 4-etil-1H-pirazol (Intermediario CA) (primer paso a). MS (ES+) *m/e* 544.23 (MH^+).

Intermediario BA9

3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-

(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA6), mediante el reemplazo del 5-etil-2H-tetrazol con 4-etil-2H-[1,2,3]-triazol (primer paso a). MS (ES+) *m/e* 545.24 (MH^+).

Intermediarios BB1- BB6

Estos compuestos, es decir,

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB1);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB2);

1-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Bis-(4-metoxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil)-1H-piridin-2-ona (Intermediario BB3);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-Bis-(4-metoxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-indazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB4);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-Bis-(4-metoxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-pirazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB5);

(1R,2S,3R,5S)-3-{^-[2,2-Bis-(4-metoxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-(3-fenil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB6);

se preparan mediante un procedimiento análogo al del

224
226

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA1), mediante el reemplazo del etil-éster de (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AA) en el paso (a) con el etil-éster de (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AB), y mediante el reemplazo del 4-metil-pirazol con el heterociclo de nitrógeno de 5 miembros apropiado.

Intermediario BB7

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

a) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-[4-(terbutil-difenil-silaniloxi-metil)-pirazol-1-il]-ciclo-pentano-1,2-diol:

El compuesto del título se prepara mediante un procedimiento análogo al del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA1), mediante el reemplazo del etil-éster de (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AA) en el paso 1 con el etil-éster de (1S,4R)-4-(6-{[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AB), y mediante el reemplazo del 4-metil-pirazol con 4-(terbutil-difenil-silaniloxi-metil)-1H-pirazol. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70 (m, 4H),

7.50-7.20 (m, 13H), 6.85 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.70 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

b) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

El (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-[4-(terbutil-difenil-silaniloxi-metil)-pirazol-1-il]-ciclo-pentano-1,2-diol (paso 1) (0.2 gramos, 0.24 milimoles) se coloca en un matraz con tetrahidrofurano (0.5 mililitros). Se agrega fluoruro de tetrabutil-amonio (1M en tetrahidrofurano, 0.26 mililitros, 0.26 milimoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve al vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, diclorometano / metanol, 25:1). MS (ES+) *m/e* 592 (MH^+).

Intermediario BC1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando el mismo procedimiento que el del Intermediario BA6, mediante el reemplazo del 5-etil-2H-tetrazol con 4-etil-pirazol (paso 1), y mediante el reemplazo de la 2,2-difenil-etil-amina con (S)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol. LCMS (electro-

pulverización): m/z [MH^+] 498.25 ^1H RMN (MeOD): 1.25 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

Intermediario BD1

(1S,2R,3S,5R)-3-(2-cloro-6-fenetil-amino-purin-9-il)-5-(4-etil-pirazol-1-il)- ciclopentano-1,2-diol

Éste se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando el mismo procedimiento que el del Intermediario BA6, mediante el reemplazo del 5-etil-2H-tetrazol con 4-etil-pirazol (paso 1), y mediante el reemplazo de la 2,2-difenil-etil-amina con fenil-etil-amina. LCMS (electropulverización): m/z [MH^+] 468.20 ^1H RMN (MeOD): 1.25 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

Intermediario BE1

(1R,2S,3R,5S)-3-(2-cloro-6-(1-etil-propil-amino-purin-9-il)-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Éste se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando el mismo procedimiento que el del Intermediario BA6, mediante el reemplazo del 5-etil-2H-tetrazol con 4-etil-pirazol (paso 1), y mediante el reemplazo de la 2,2-difenil-etil-amina con 1-etil-propil-amina. LCMS (electropulverización): m/z [MH^+] 434.23

^{1}HNMR (MeOD): 0.85 (t,9H), 1.15 (q, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

Intermediario BF1

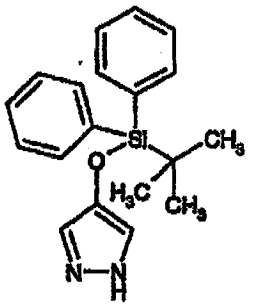
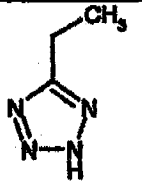
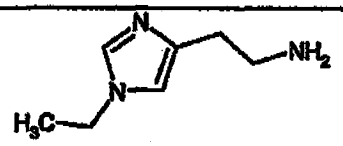
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il)-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del etil-éster de (1S,4R)-4-(2,6-dicloro-purin-9-il)-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AC), empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA6), mediante el reemplazo de la 2,2-difenil-etil-amina con 4,4'-(2-amino-etiliden)-bis-fenol (segundo paso b). MS (ES+) *m/e* 578.34 (MH^+).

Los siguientes intermediarios N-heterocíclicos mostrados en la Tabla 3 se utilizan en la síntesis de los Intermediarios de la fórmula B, describiéndose posteriormente el método de preparación.

TABLA 3

Intermediario	Estructura
CA	

CB	
CC	
CD	

Intermediario CA

4-etil-1H-pirazol

a) 4-trimetil-silanil-etinil-1H-pirazol:

El 4-yodo-1H-pirazol (20.0 gramos, 103 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano anhidro (150 mililitros), y se agrega trimetil-silil-acetileno (72.8 mililitros, 515 milimoles) bajo una atmósfera inerte. Se agregan dietil-amina (150 mililitros), cloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (10.8 gramos, 15 milimoles), y yoduro de cobre (2.9 gramos, 15 milimoles), y la mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se disuelve en dietil-éter, y las impurezas insolubles se filtran. El solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se disuelve en metanol, y se remueven las impurezas insolubles. El solvente se remueve bajo presión

229
2577

reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea seca sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de gradiente de dietil-éter : /so-hexano (20:80 a 100:0), para proporcionar el compuesto del título. [MH^+] 165.07 ^{1}H RMN (DMSO): 0.00 (s, 9H), 7.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.90 (br s, 1H).

b) 4-etinil-1H-pirazol:

Una solución de 4-trimetil-silanil-etinil-1H-pirazol (6.5 gramos, 0.040 moles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) se trata con una solución de hidróxido de litio (0.95 gramos, 0.040 moles) en agua (10 mililitros), y se deja agitándose a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético, y el solvente se remueve bajo presión reducida. Se agregan agua y diclorometano al residuo. El precipitado se filtra, y la capa acuosa se separa. La capa acuosa se lava con butanol normal, y se evapora bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título. [MH^+] 93.04 ^{1}H RMN (MeOD): 3.30 (s, 1H), 7.70 (br s, 2H).

c) 4-etil-1H-pirazol:

Una solución de 4-etinil-1H-pirazol (0.74 gramos, 0.008 moles) en etanol (40 mililitros) se trata con paladio sobre carbón (0.074 gramos, al 10 por ciento en peso). La mezcla de reacción se hidrogena durante 18 horas, luego el catalizador se filtra, y el filtrado se evapora bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título. [MH^+] 97.07 ^{1}H RMN (MeOD): 1.20 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 7.40 (s, 2H).

230
234

Intermediario CB

4-(terbutil-difenil-silaniloxi-metil)-1H-pirazol

a) (1H-pirazol-4-il)-metanol:

El carboxilato de 4-etil-pirazol (10 gramos, 71.40 milimoles) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano seco (100 mililitros), seguido por la adición por goteo de hidruro de litio y aluminio (1M en tetrahidrofurano, 100 mililitros, 100 milimoles). Una vez que se termina la adición, la mezcla de reacción se agita a 50°C. Se muestra que la reacción está completa mediante resonancia magnética nuclear después de 4 horas. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y la mezcla de reacción se apaga con agua (3.8 mililitros), luego con hidróxido de sodio al 15 por ciento (3.8 mililitros), y finalmente con agua nuevamente (11.4 mililitros). El solvente se remueve al vacío y el sólido se coloca en un aparato Soxhlet. Se pone tetrahidrofurano a reflujo a través del sistema durante 24 horas. El solvente se remueve al vacío para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.60 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).

b) 4-(terbutil-difenil-silaniloxi-metil)-1H-pirazol:

El (1H-pirazol-4-il)-metanol (0.55 gramos, 5.61 milimoles) e imidazol (0.953 gramos, 14.00 milimoles) se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega dimetil-formamida seca (2.2 mililitros) seguida por cloruro de terbutil-difenil-sililo (1.85 gramos, 6.73 milimoles). La mezcla de reacción se agita a

temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 18 horas. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La capa orgánica se lava con agua (20 mililitros) y salmuera (20 mililitros), se seca sobre MgSO4, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, acetato de etilo / isohexano, 1:8). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70 (m, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 4.75 (s, 2H), 1.10 (s, 9H).

Intermediario CC

5-etil-2H-tetrazol

a) 5-Vinil-2H-tetrazol:

Este compuesto se prepara a partir de acrilonitrilo, azida de sodio y cloruro de aluminio, mediante el procedimiento de C. Arnold, Jr y D. N. Thatcher *J. Org. Cbem.* 1969, 34, 1141. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz); 6.95 (d de d, 1H), 6.45 (d de d, 1H), 5.95 (d de d, 1H).

b) 5-etil-2H-tetrazol:

El 5-Vinil-2H-tetrazol (1.20 gramos, 12.50 milimoles) se disuelve en metanol (75 mililitros) y el compuesto se hidrogena mediante la adición de una cantidad catalítica de paladio al 10 por ciento sobre carbón y colocando la solución bajo una atmósfera de H_2. Se muestra que la reacción está completa mediante cromatografía de capa delgada después de 1 hora. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío para dar el compuesto del

232
256

título. ^{1}H RMN (acetona-d_6, 400 MHz); 3.00 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

Intermediario CD

2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amina

a) 7,8-Dihidro-6H-imidazo-[1,5-c]-pirimidin-5-ona:

Ésta se prepara a partir de histamina mediante el procedimiento de Rahul Jain y Louis A. Cohen, *Tetrahedron* 1996, 52, 5363. ^{1}H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.00 (t, 2H).

b) Yoduro de 2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo-[1,5-c]-pirimidin-2-io:

La 7,8-Dihidro-6H-imidazo-[1,5-c]-pirimidin-5-ona (1.00 gramos, 7.30 milimoles) y yoduro de etilo (3.42 gramos, 21.90 milimoles) se colocan en un frasco para microondas de 10 a 20 mililitros. Se agrega acetonitrilo (10 mililitros) y la mezcla de reacción se calienta a 120°C utilizando radiación de microondas. Se muestra que la reacción está completa mediante resonancia magnética nuclear después de 1 hora. El material cristalino se filtra y se lava con acetonitrilo helado para dar el compuesto del título.^{1}H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.60 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.60 (t, 3H).

c) 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amina:

El compuesto del título se prepara a partir del yoduro de 2-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo-[1,5-c]-pirimidin-2-io mediante el procedimiento de Rahul Jain y Louis A. Cohen, *Tetrahedron* 1996, 52, 5363. ^{1}H RMN (MeOD, 400 MHz); 7.60 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.00

(q, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.45 (t, 3H).

Intermediario DA

Metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

El clorhidrato del metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (que se prepara empleando el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 01/94368) (18.2 gramos, 40.9 milimoles), se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agregan $CHCl_3$ seco (250 mililitros) y N,O-bis-(trimetil-silil)-acetamida (50 mililitros) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se pone a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, y el solvente se remueve al vacío. Los sólido resultante se absorbe en MeOH (200 mililitros) y se filtra; el sólido blanco se lava con MeOH (200 mililitros, 2 veces). El sólido se suspende en agua y se sonica durante 30 minutos, se filtra, se lava con agua (100 mililitros), MeOH (100 mililitros, 2 veces) y se seca en un horno al vacío, para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (DMSO, 400 MHz); 8.30 (m, 1H), 8.50 (m, 1H) 7.45-7.20 (m, 10H), 4.80-4.55 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.4 (s, 2H).

Intermediario DB

Metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-((1R,4S)-4-hidroxi-ciclo-pent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico

El metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Intermediario DA) (10.8 gramos, 28.9 milimoles) se coloca en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agregan tetrahidrofurano desoxigenado seco (200 mililitros) y

sulfóxido de dimetilo seco (5 mililitros), y la suspensión se enfría en un baño de hielo. Entonces se agrega lentamente hidruro de sodio al 95 por ciento (0.69 gramos, 28.9 milimoles), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El (1S,4R)-cis-4-acetoxi-2-ciclo-penten-1-ol (3.9 gramos, 27.5 milimoles), trifenil-fosfina (1.08 gramos, 4.13 milimoles) y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (1.27 gramos, 1.38 milimoles) se colocan en un matraz secado al horno bajo una atmósfera de argón. Se agrega tetrahidrofurano desoxigenado seco (20 mililitros) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se agrega a la solución aniónica por medio de una jeringa, y entonces se agita a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, del 0 por ciento al 10 por ciento de MeOH en diclorometano). ^{1}H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.15 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 6.30 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m 2H), 4.00 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

Intermediario DC

Metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-((1R,4S)-4-etoxi-carboniloxi-ciclo-pent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara mediante un procedimiento análogo al del etil-éster de (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enil-éster del ácido carbónico (Intermediario AA3) mediante el reemplazo del (1S,4R)-4-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-

amino)-purin-9-il]-ciclo-pent-2-enol con el metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-((1R,4S)-4-hidroxi-ciclo-pent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico (paso 2) MS (ES+) *m/e* 528.3 (MH^+).

Intermediario E

(2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

El metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (361 miligramos, 0.63 milimoles) se disuelve en etil-1,2-diamina (3.8 gramos, 63.4 milimoles). La mezcla de reacción se calienta a 105°C durante media hora. La mezcla de reacción se reduce al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (C18, desde el 0 por ciento de MeCN hasta el 100 por ciento de MeCN en H_2O + ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento como un gradiente). La sal de ácido trifluoro-acético del compuesto del título se divide entre $NaOH_{(acuoso)}$ y diclorometano. Los orgánicos se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el solvente se reduce al vacío para dar el compuesto del título. (MH^+ 598.39).

Intermediario EA

Fenil-éster del ácido piridin-4-il-carbámico

La 4-amino-piridina (500 miligramos, 5.3 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (685 miligramos, 5.3 milimoles) se disuelven en diclorometano (5 mililitros). Se agrega cloroformato de fenilo (830

236
240

miligramos, 5.3 milimoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. La capa acuosa se lava con diclorometano (dos veces). Los orgánicos se combinan, se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío, para dar el compuesto del título.

Intermediario EB

(R)-[1,3']-bipirrolidinilo

a) (R)-1'-bencil-[1,3']-bipirrolidinilo:

Una solución helada de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (19.11 mililitros, 0.147 moles) y ácido sulfúrico 6M (37.2 mililitros) en tetrahidrofurano (200 mililitros), se trata por goteo con (R)-(1)-bencil-3-amino-pirrolidina (10 gramos, 0.057 moles). Se agregan simultáneamente ácido sulfúrico 6M (37.2 mililitros) en tetrahidrofurano (150 mililitros) y gránulos de borohidruro de sodio (8.62 gramos, 0.227 moles), asegurándose de que la temperatura permanezca debajo de 10°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agrega agua (10 mililitros) para ayudar a la disolución de los gránulos de borohidruro de sodio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 días, la mezcla se enfría con el uso de un baño de hielo, y se agrega agua (500 mililitros). La solución se basifica mediante la adición de gránulos de hidróxido de sodio (pH<10) y luego se filtra al vacío. El filtrado se extrae con dietil-éter y diclorometano, y las porciones orgánicas se combinan y se concentran al vacío. El residuo crudo se sonica en dietil-éter y se

filtra al vacío. El filtrado se reduce al vacío nuevamente y el crudo resultante se disuelve en acetonitrilo (8 mililitros). El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento).

b) (R)-[1,3']-bipirrolidinilo:

Una solución de (R)-1'-bencil-[1,3']-bipirrolidinilo (0.517 gramos, 2.24 milimoles) en metanol (25 mililitros) bajo una atmósfera de argón, se trata con hidróxido de paladio sobre carbón (0.1 gramos). La mezcla de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno, se agita a temperatura ambiente durante la noche, y luego se filtra a través de material de filtro Celite^{MR}. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite color naranja oscuro.

Intermediario EC

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

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

Una solución que comprende (R)-1-bencil-pirrolidin-3-il-amina (5.0 gramos, 28.4 milimoles) en diclorometano (10 mililitros) se trata con 1,1'-carbonil-di-imidazol (2.3 gramos, 14.2 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se remueve al vacío y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo. Esta porción se lava con agua seguida por salmuera, se seca ($MgSO_4$), y se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color naranja

pálido.

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

A una solución de 1,3-bis-((R)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-urea (5.34 gramos, 14.1 milimoles) en etanol (80 mililitros) bajo una atmósfera inerte de argón, se le agrega hidróxido de paladio sobre carbón (1.07 gramos). La mezcla de reacción se purga con argón, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos días, después de cuyo tiempo, la mezcla se filtra, y el catalizador se lava con etanol. Las porciones orgánicas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermediario ED

3-isocianato-bencen-sulfonamida

A una solución vigorosamente agitada de 3-amino-bencen-sulfonamida (1 gramo, 5.8 milimoles) en 1,4-dioxano seco (25 mililitros), se le agrega cloroformato de tricloro-metilo (1.72 gramos, 8.7 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. El solvente se remueve al vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual se utiliza sin mayor purificación.

Intermediario EE

4-isocianato-bencen-sulfonamida

Este compuesto se prepara a partir de la 4-amino-bencen-sulfonamida, empleando un procedimiento análogo a aquél de la 3-isocianato-bencen-sulfonamida (Intermediario ED), mediante el reemplazo de la 3-amino-bencen-sulfonamida con 4-amino-bencen-

sulfonamida.

Intermediario FB

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) Terbutil-éster del ácido {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico:

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA7), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo del trans-1,4-diamino-ciclo-hexano con el terbutil-éster del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

El terbutil-éster del ácido {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-carbámico (primer paso a) se disuelve en metanol (2 mililitros). Se agrega HCl (4 M) en 1,4-dioxano (15 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto se purifica

mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). El compuesto se divide entre diclorometano y $NaHCO_{3(acuoso)}$ saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 596.38 (MH^+).

Intermediario FC

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) Terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico:

Este compuesto se prepara a partir del 3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA9), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo del trans-1,4-diamino-ciclo-hexano con el terbutil-éster del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico.

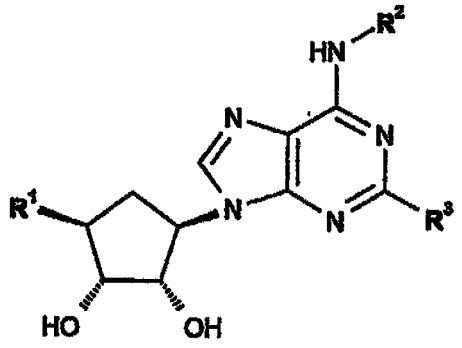
b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

Este compuesto se prepara a partir del terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-

triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico (paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol. (Intermediario FB, segundo paso b). MS (ES+) *m/e* 595.40 (MH^+).

Preparación de los compuestos finales

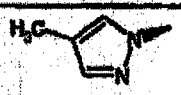
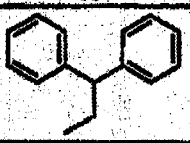
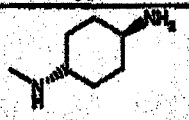
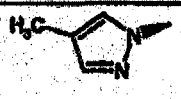
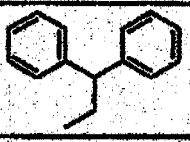
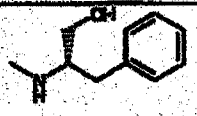
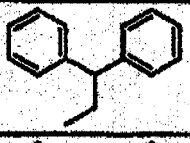
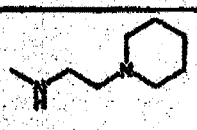
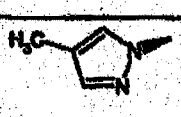
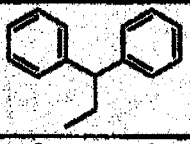
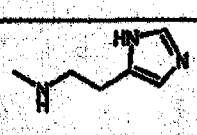
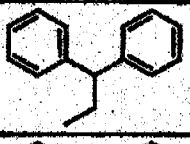
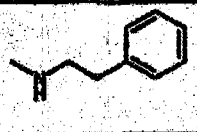
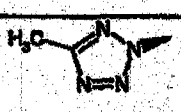
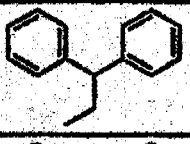
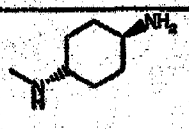
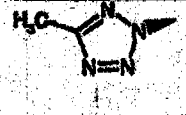
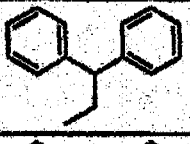
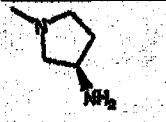
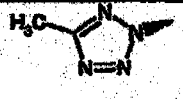
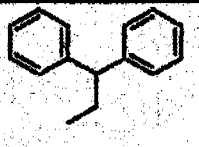
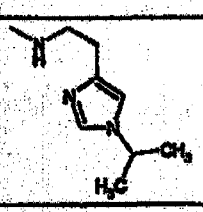
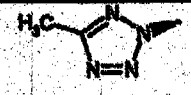
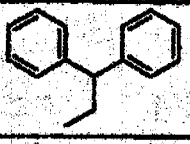
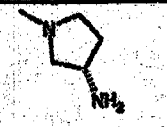
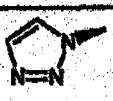
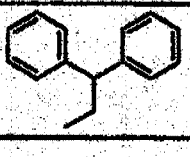
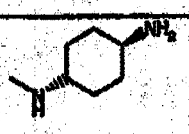
Los compuestos de la fórmula I:



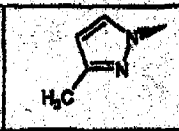
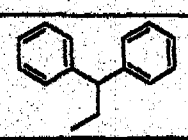
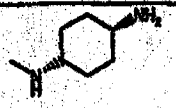
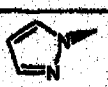
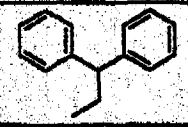
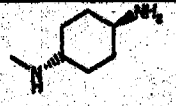
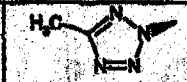
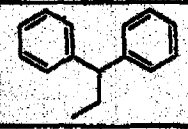
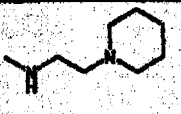
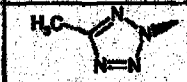
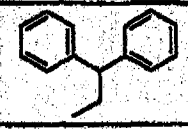
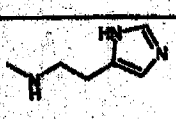
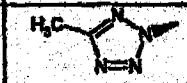
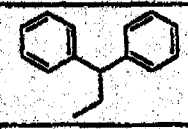
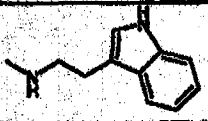
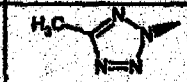
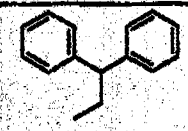
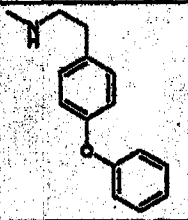
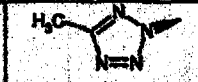
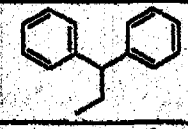
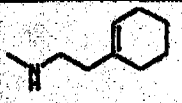
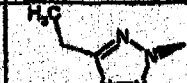
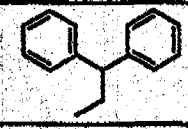
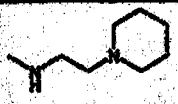
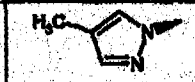
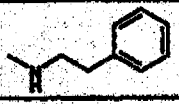
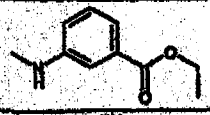
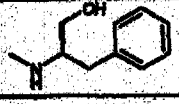
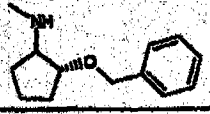
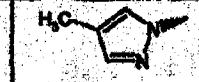
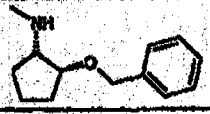
se muestran en la siguiente Tabla. Posteriormente en la presente se describen los métodos para la preparación de estos compuestos. La Tabla también muestra los datos de espectrometría de masas, MH+ (ESMS). Los Ejemplos se preparan como sales de trifluoro-acetato, excepto por los Ejemplos 39 y 55, los cuales están en forma libre.

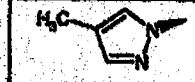
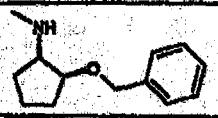
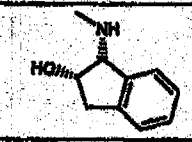
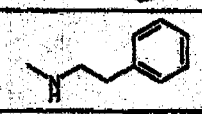
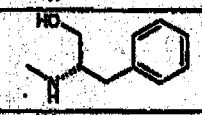
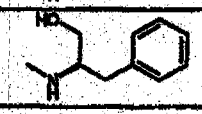
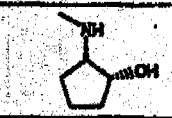
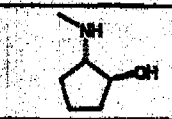
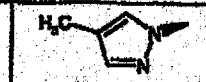
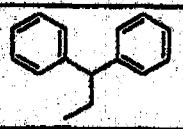
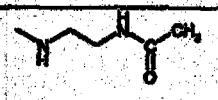
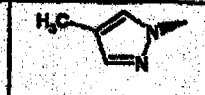
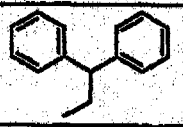
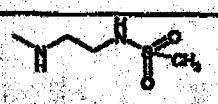
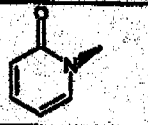
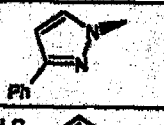
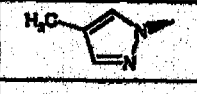
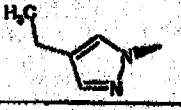
242
246

TABLA 4

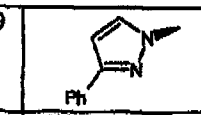
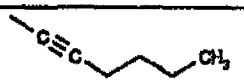
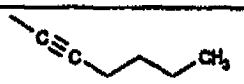
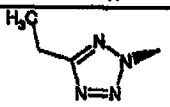
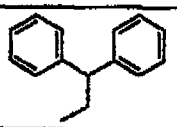
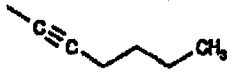
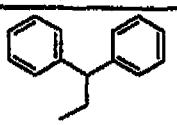
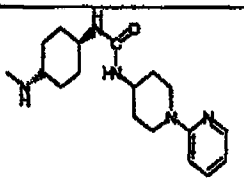
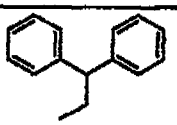
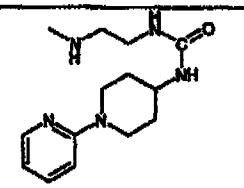
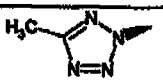
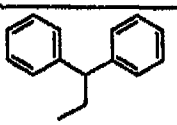
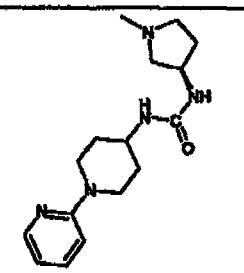
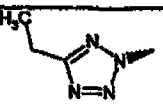
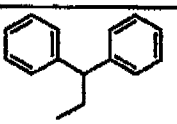
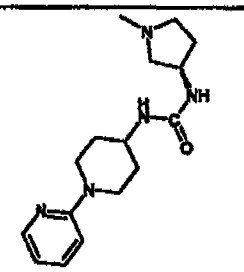
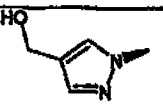
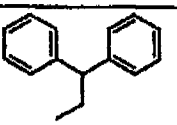
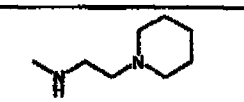
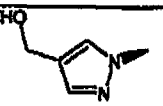
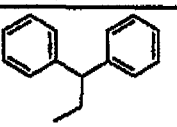
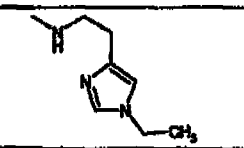
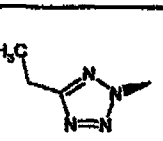
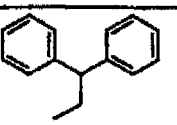
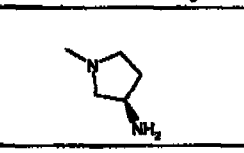
Ej.	R^1	R^2	R^3	MH+
1				608.39
2				645.37
3				622.37
4				605.35
5				615.35
6				610.34
7				582.28
8				649.13
9				582.25
10				595.34

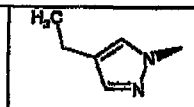
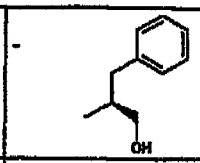
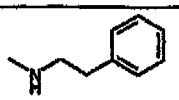
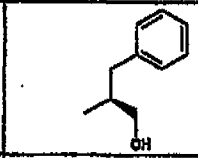
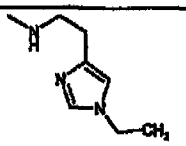
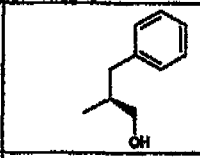
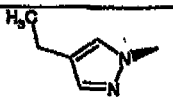
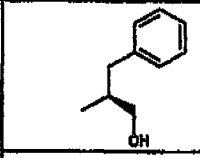
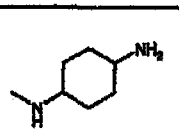
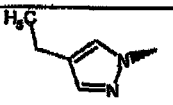
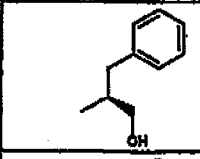
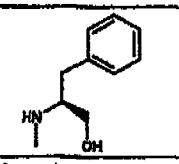
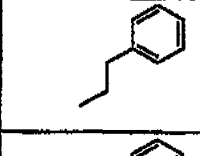
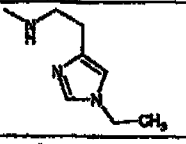
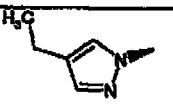
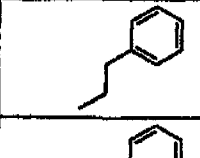
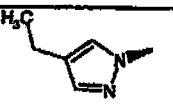
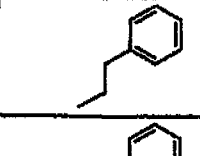
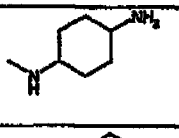
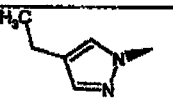
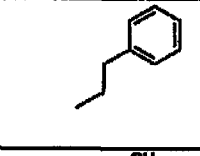
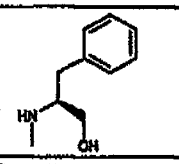
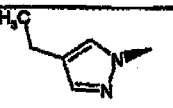
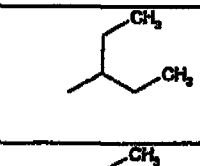
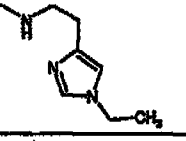
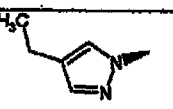
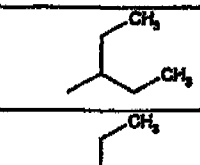
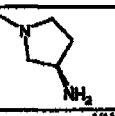
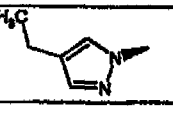
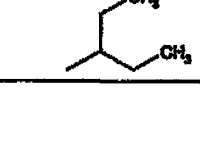
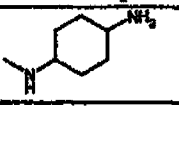
243

11				608.33
12				594.37
13				624.22
14				607.19
15				656.37
16				709.41
17				621.40
18				638.22
19		H		435.19
20		H		479.23
21		H		465.27
22		H		505.26
23		H		505.27

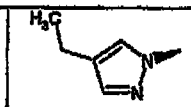
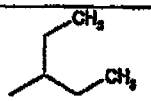
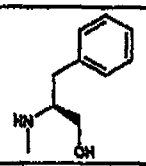
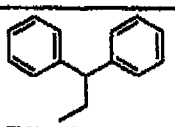
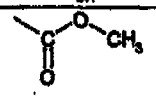
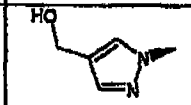
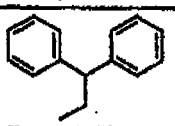
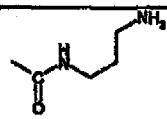
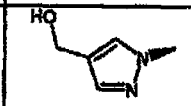
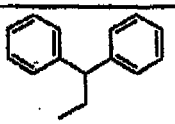
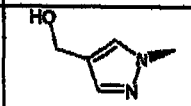
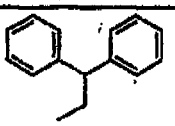
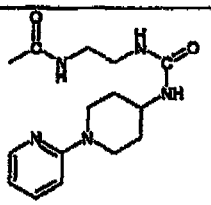
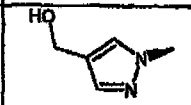
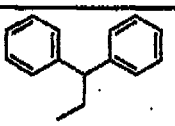
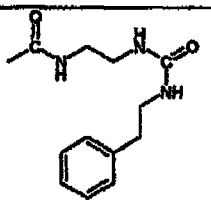
24		H		505.28
25		H		463.25
26		H		449.22
27		H		479.25
28		H		451.25
29		H		415.23
30		H		415.22
31				596.33
32				632.33
33		H	Cl	350.13
34		H	Cl	363
35		H	Cl	412
36		H		396.23
37		H		410.27
38		H		382.23

245
249

39		H		458
40		H		412.26
41				592.28
42				811.5
43				757
44				785.59
45				799.59
46				638.5
47				649.46
48				596.42

49				583.4
50				601.4
51				548.4
52				576.4
53				613.4
54				571.4
55				518.3
56				546.4
57				583.4
58				537.4
59				484.4
60				512.4

247
257

61				549.4
62				536.4
63				306.84 (MH+/2)
64				624.42
65				401.32 (MH+/2)
66				745.55

Ejemplo 1

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA1) (0.25 gramos, 0.47 milimoles) y trans-1,4-diamino-ciclo-hexano (0.27 gramos, 2.36 milimoles) se colocan en un matraz con sulfóxido de dimetilo seco (2 mililitros). La mezcla de reacción se agita a 120°C.

Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 48 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES_+) *m/e* 608 (MH^+).

Ejemplos 2-18

Estos compuestos, es decir,

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 2);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 3);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 4) ;

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-fenetil-amino-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 5);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 6);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 7);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 8);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-((S)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 9);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-[1,2,3]-triazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 10);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(3-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 11);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-pirazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 12);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 13);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 14);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(1H-indol-3-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 15);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(4-fenoxi-fenil)-

250
254

etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 16);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-ciclohex-1-enil-etil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 17);

trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 18);

se preparan a partir de los intermediarios mostrados en la Tabla 2, empleando un procedimiento análogo al del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 1), mediante el reemplazo del trans-1,4-diamino-ciclo-hexano con la amina apropiada.

Ejemplo 19

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-fenetil-amino-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

El (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB1) (0.04 gramos, 69.5 micromoles) y fenetil-amina (0.042 gramos, 350µmol) se colocan en un frasco de microondas de 0.5 a 2.5 mililitros. Se agrega dicloro-benceno (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se calienta a 240°C utilizando radiación de microondas. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 1 hora. El solvente se remueve al vacío, y el

251
A55

compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). ^{1}H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), MS (ES_+) *m/e* 435 (MH^+).

Ejemplos 20-28

Estos compuestos, es decir,

etil-éster del ácido 3-{6-amino-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il-amino}-benzoico (Ejemplo 20);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 21);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1R,2R)-2-benciloxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 22);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 23);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1R,2S)-2-benciloxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 24);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il-

amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 25);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-fenetil-amino-purin-9-il)-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 26);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol DB (Ejemplo 27);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-pirazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 28);

se preparan a partir de los intermediarios mostrados en la Tabla 2, empleando un procedimiento análogo al del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-fenetil-amino-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 13), mediante el reemplazo de la fenetil-amina con la amina apropiada.

Ejemplo 29

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclopentano-1,2-diol

El (1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1R,2R)-2-benciloxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 22) (0.060 gramos, 0.10 milimoles) se disuelve en metanol (2 mililitros) y el compuesto se desprotege mediante la adición de una cantidad catalítica de hidróxido de paladio al 20 por ciento sobre carbón, y colocando la solución bajo una atmósfera de H_2. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de

18 horas. El catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío para dar el compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 415 (MH^+).

Ejemplo 30

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

El compuesto del título se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1S,2S)-2-benciloxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 23), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-amino-2-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-pentil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 29). MS (ES+) *m/e* 415 (MH^+).

Ejemplo 31

Trifluoro-acetato de N-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-etil}-acetamida

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-amino-etil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (0.020 gramos, 36 micromoles) se disuelve en tetrahidrofurano seco (1 mililitro). Se agrega di-isopropil-etil-amina (0.023 gramos, 180 micromoles), seguida por cloruro de acetilo (0.002 gramos, 36 micromoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 1 hora. El solvente se remueve al vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante

254
2996

cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 596 (MH^+).

Ejemplo 32

N-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-etil}-metan-sulfonamida

El compuesto del título se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-amino-etil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol y cloruro de mesilo, empleando un procedimiento análogo a aquél del Ejemplo 31. MS (ES+) *m/e* 632 (MH^+).

Ejemplo 33

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

El (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB1) (0.020 gramos, 35 micromoles) se disuelve en ácido trifluoro-acético (200 microlitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 2 horas. El solvente se remueve al vacío, y el compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). ^1H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.50

(s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), MS (ES+) *m/e* 350 (MH^+).

Ejemplos 34 y 35

Estos compuestos, es decir,

1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 34); y

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-5-(3-fenil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 35),

se preparan a partir de los Intermediarios BB1, BB3-BB5 (Tabla 2), empleando un procedimiento análogo al del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 33).

Ejemplo 36

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

El (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino)-2-cloro-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BB1) (0.1 gramos, 0.17 milimoles), 1-hexino (0.42 gramos, 1.70 milimoles), yoduro de cobre(I) (0.008 gramos, 43 micromoles), diclorobis-(trifenil-fosfina)-paladio(II) (0.031 gramos, 43 micromoles), trifenil-fosfina (0.023 gramos, 86 micromoles), dietil-amina (1 mililitro), y dimetil-formamida (0.5 mililitros), se colocan en

256

un frasco de microondas de 0.5 a 2.5 mililitros. La mezcla de reacción se calienta a 120°C utilizando radiación de microondas. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 1 hora. La mezcla de reacción se divide entre diclorometano (20 mililitros) y HCl 2M (20 mililitros). La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado (20 mililitros), agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, diclorometano / metanol, 25:1). MS (ES+) *m/e* 622(MH^+).

b) Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

El compuesto del título se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (paso 1), empleando un procedimiento análogo a aquél del Ejemplo 44. ^1H RMN (MeOD, 400 MHz); 8.60 (s, 1H), 7.70 (S_3 IH), 7.40 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS (ES_+) *m/e* 396 (MH^+).

Ejemplos 37-40

Estos compuestos, es decir,

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 37);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-pirazol-1-il-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 38);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(3-fenil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 39);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 40);

se preparan a partir de los Intermediarios BB1, BB2, BB4-BB7 (Tabla 2), empleando un procedimiento análogo al del trifluoro-acetato de ((1R,2S,3R,5S)-3-(6-amino-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 36).

Ejemplo 41

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-hex-1-inil-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA6), empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-amino}-2-hex-1-inil-purin-9-il)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 36, Paso 1).

Ejemplo 42

Trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea

El trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-

amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 1) (0.020 gramos, 0.028 milimoles) se disuelve en diclorometano (2 mililitros). Se agregan tolueno (2 mililitros) y ^{i}PrOH (1 mililitro), seguidos por N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida (que se prepara empleando el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 01/94368) (0.03 milimoles de una solución 0.1 M en diclorometano). El diclorometano se remueve al vacío, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se muestra que la reacción está completa mediante LCMS después de 48 horas. El solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 811.5 (MH^+).

Ejemplo 43

Trifluoro-acetato de 1-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-etil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-amino-etil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol, empleando procedimientos análogos a los del Ejemplo 43. MS (ES+) *m/e* 757.4 (MH+).

Ejemplo 44

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(5-metil-tetrazol-2-il)-

ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 7) empleando procedimientos análogos a los del Ejemplo 42.

Ejemplo 45

1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 49 descrito posteriormente) empleando procedimientos análogos a los del Ejemplo 42.

Ejemplo 46

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA7) (0.020 gramos, 37 micromoles), 1-(2-amino-etil)-piperidina (0.047 gramos, 370 micromoles) y yoduro de sodio (0.0055 gramos, 37 micromoles) se colocan en un frasco de microondas de 0.5 a 2.5

mililitros. Se agregan acetonitrilo (0.25 mililitros) y NMP (0.25 mililitros), y la mezcla de reacción se calienta a 200°C durante 1 hora utilizando radiación de microondas. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de acetonitrilo en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 638 (MH^+).

Ejemplos 47 a 61

Estos compuestos, es decir,

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 47);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-etil-pirazol-1-il)-5-[6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-2-fenetil-amino-purin-9-il]-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 49);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 50);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-etil-pirazol-1-il)-5-[6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 51);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-((S)-1-hidroxi-

metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 52);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2,6-Bis-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 53);

(1R,2S,3R,5S)-3-{2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-6-fenetil-amino-purin-9-il}-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 54);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-etil-pirazol-1-il)-5-[6-fenetil-amino-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 55);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-fenetil-amino-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 56);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-etil-pirazol-1-il)-5-[2-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-6-fenetil-amino-purin-9-il]-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 57);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-6-(1-etil-propil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 58);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(1-etil-propil-amino)-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 59);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(1-etil-propil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 60);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(1-etil-propil-amino)-2-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-il)-ciclo-pentano-1,2-

262

diol (Ejemplo 61);

se preparan a partir de los intermediarios mostrados en la Tabla 2, empleando un procedimiento análogo al del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con la amina apropiada.

Ejemplo 62

Metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

a) Metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,4S)-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purin-2-carboxílico:

El metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-((1R,4S)-4-etoxi-carboniloxi-ciclo-pent-2-enil)-9H-purin-2-carboxílico (4.91 gramos, 9.3 milimoles), (1H-pirazol-4-il)-metanol (1.0 gramos, 10.2 milimoles), y Ph_3P (0.73 gramos, 2.8 milimoles) se disuelven en tetrahidrofurano desoxigenado seco bajo argón. Se agrega $Pd_2(dba)_3$ (0.85 gramos, 0.93 milimoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta a 45°C durante 1 hora. El solvente se remueve al vacío. El material del título se obtiene mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, eluyente: desde el 0 por ciento de MeOH hasta el 3 por ciento de MeOH en diclorometano) (MH^+ 536.42).

263
269

b) Metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

El metil-éster del ácido 6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,4S)-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pent-2-enil]-9H-purin-2-carboxílico (500 miligramos, 0.93 milimoles) y 4-óxido de 4-metil-morfolina (218 miligramos, 1.86 milimoles) se disuelven en tetrahidrofurano (10 mililitros). Se agrega OsO_4 (al 4 por ciento en H_2O) (1.5 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se divide entre H_2O y EtOAc. Las capas acuosas se extraen entonces con EtOAc. Los orgánicos se combinan, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y el solvente se reduce al vacío. El material del título se obtiene mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (sílice, eluyente: del 3 por ciento al 7 por ciento de MeOH en diclorometano) (MH^+ 570.36).

Ejemplos 63 y 64

Estos compuestos, es decir,

(3-amino-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 63); y

(R)-pirrolidin-3-il-amida del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 64);

se preparan a partir del metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-

amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 62), empleando un procedimiento análogo al de la (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico.

Ejemplo 65

{2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

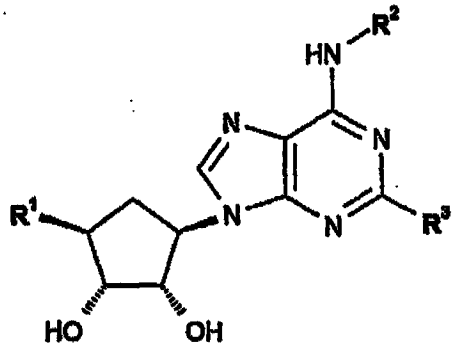
Este compuesto se prepara a partir de la (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico, empleando un procedimiento análogo al del Ejemplo 42.

Ejemplo 66

[2-(3-fenetil-ureido)-etil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

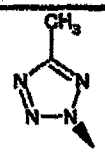
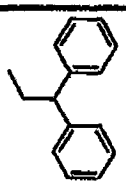
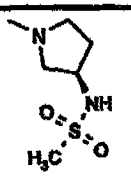
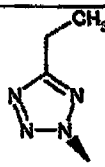
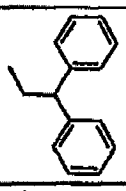
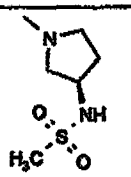
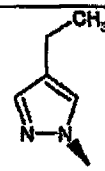
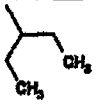
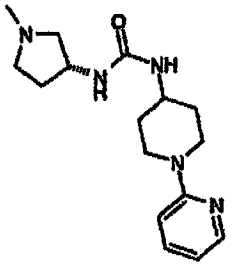
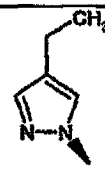
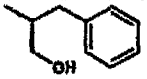
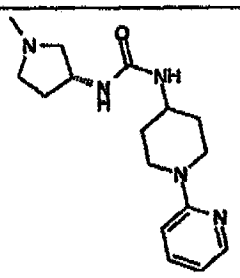
El compuesto del título se prepara a partir de la (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico, empleando un procedimiento análogo al del Ejemplo 42 mediante el reemplazo de la N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida con la fenetil-amida del ácido imidazol-1-carboxílico.

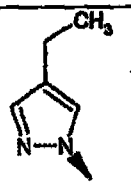
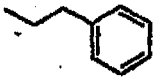
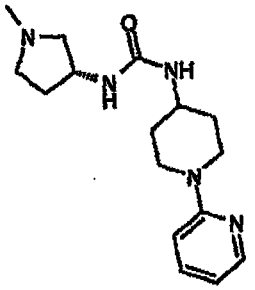
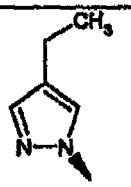
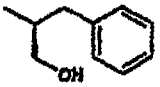
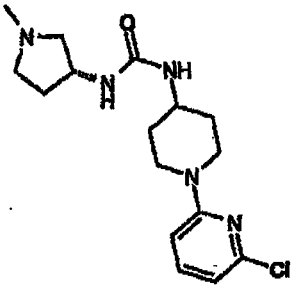
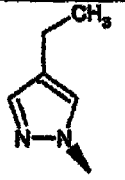
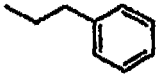
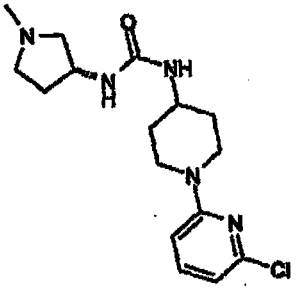
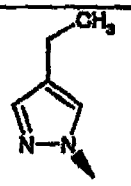
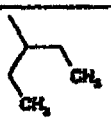
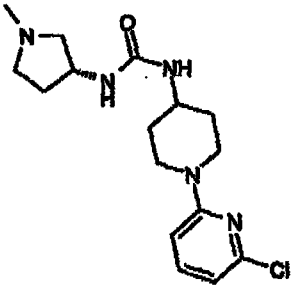
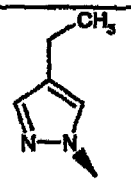
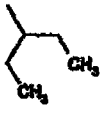
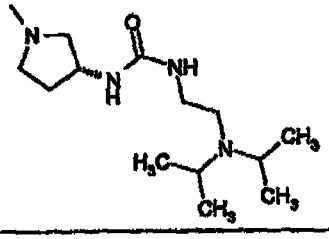
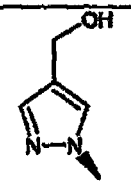
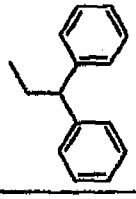
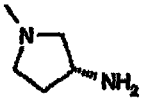
Otros compuestos de la fórmula I:

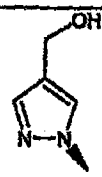
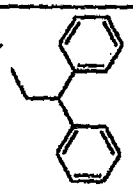
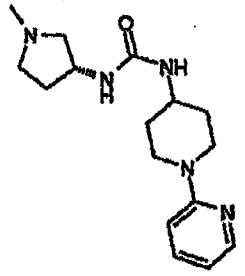
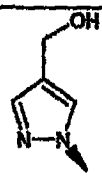
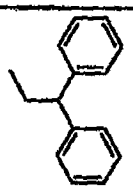
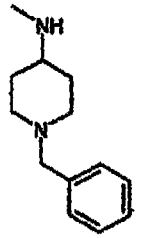
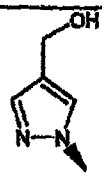
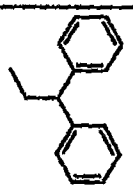
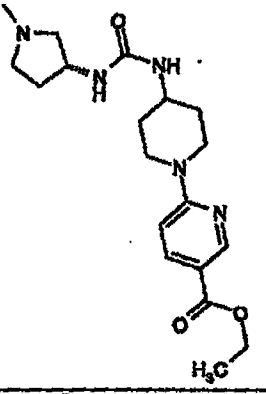
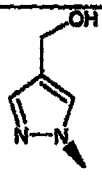
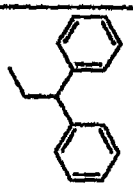
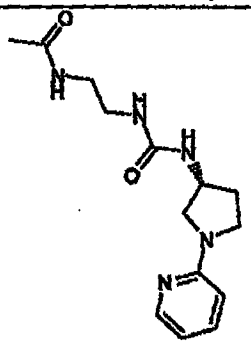
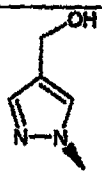
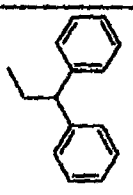
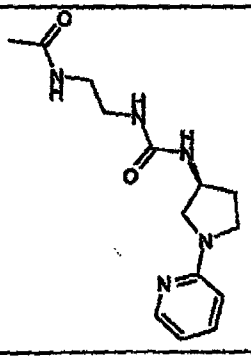


se muestran en la siguiente Tabla 5. Posteriormente en la presente se describen los métodos para la preparación de estos compuestos. La Tabla también muestra los datos de espectrometría de masas, MH+ (ESMS). Los Ejemplos se preparan como sales de trifluoro-acetato o en forma libre como se indica.

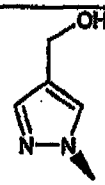
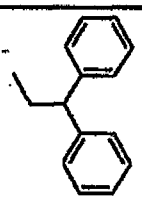
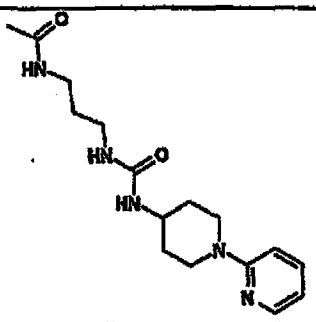
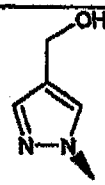
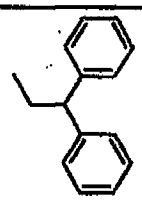
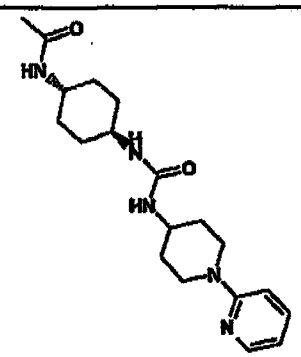
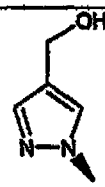
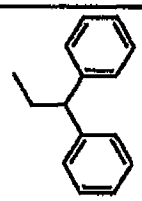
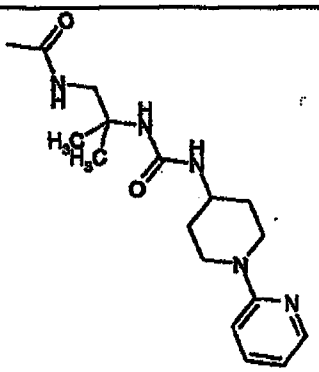
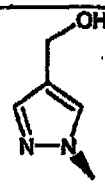
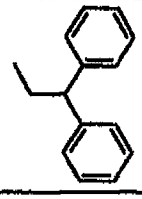
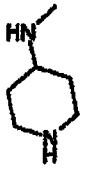
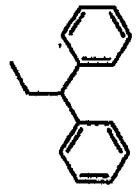
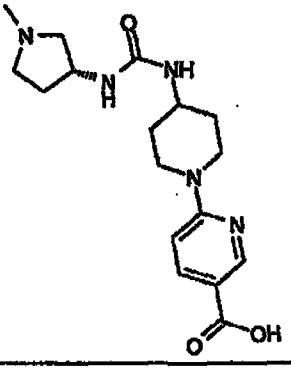
TABLA 5

Ej.	R^1	R^2	R^3	MH+ o MH+/2*
67				660
68				674
69				344*
70				376*

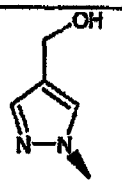
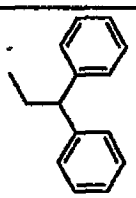
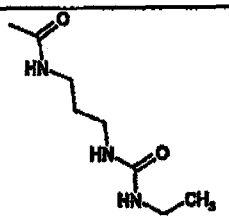
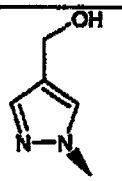
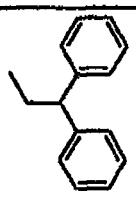
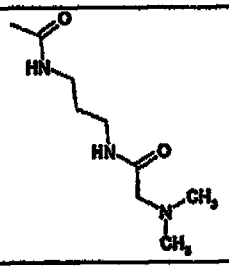
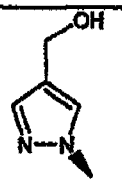
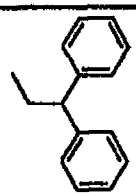
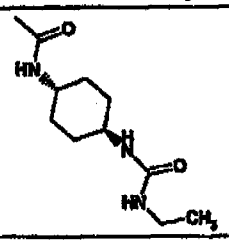
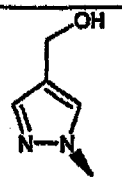
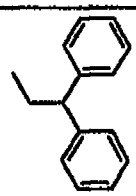
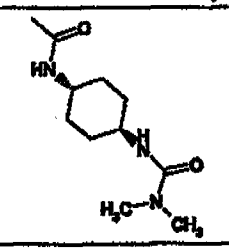
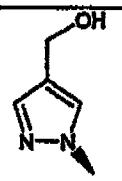
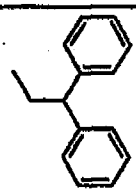
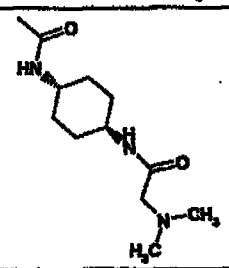
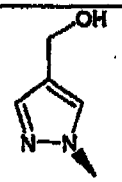
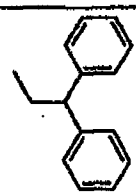
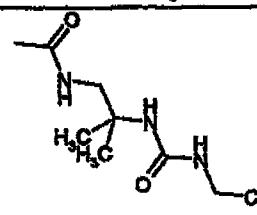
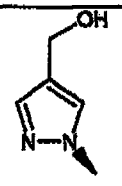
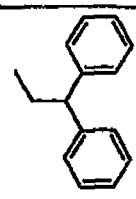
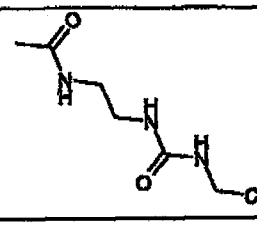
71				361*
72				393*
73				378*
74				361*
75				688
76				596

77				400*
78				700
79				436*
80				786
81				394*

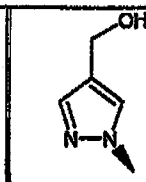
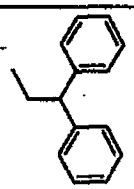
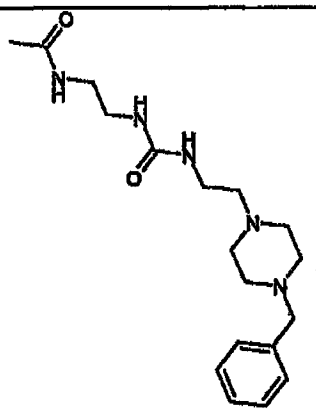
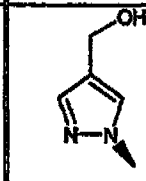
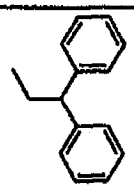
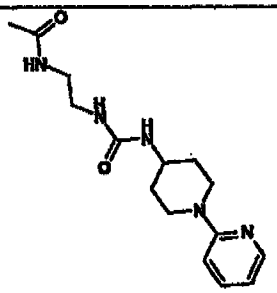
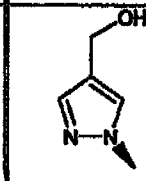
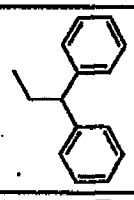
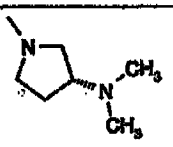
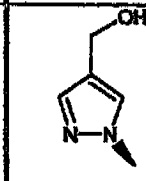
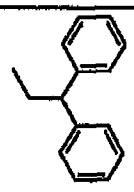
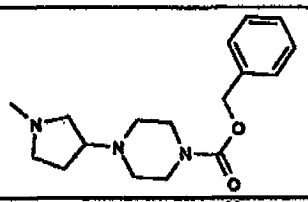
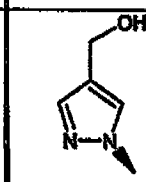
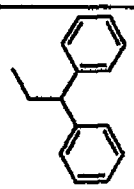
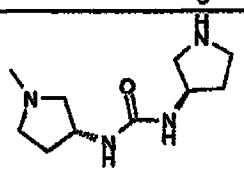
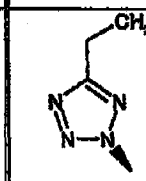
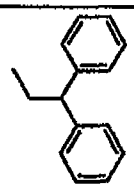
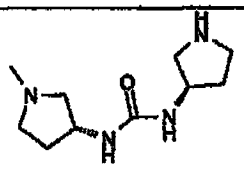
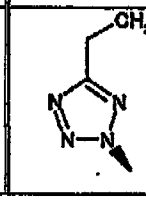
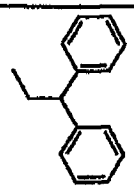
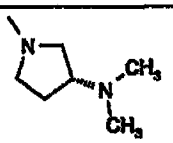
268
272

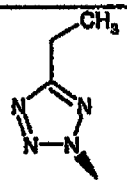
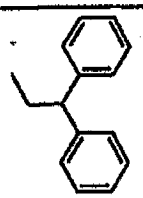
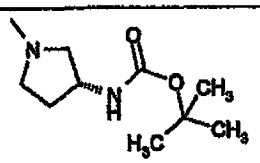
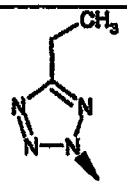
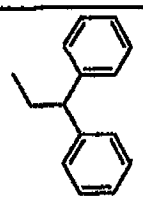
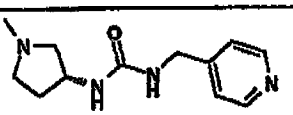
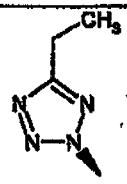
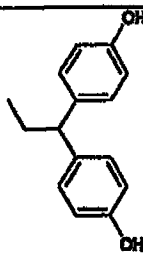
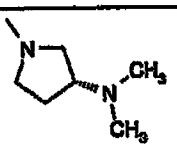
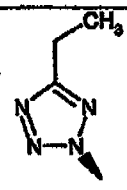
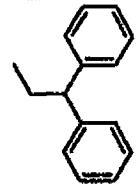
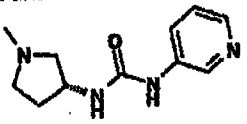
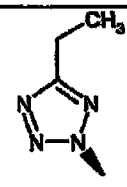
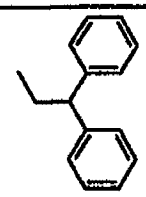
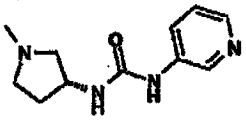
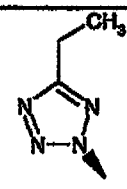
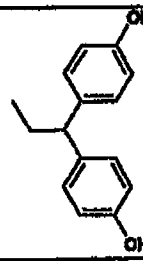
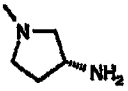
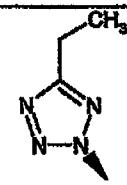
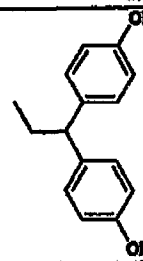
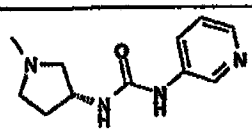
82				815
83				428*
84				829
85				610
86				422*

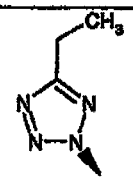
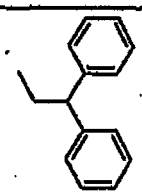
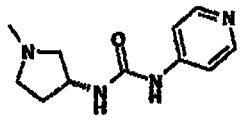
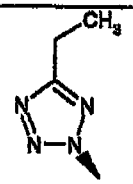
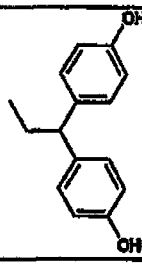
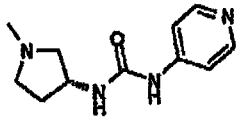
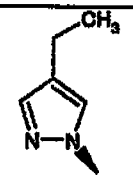
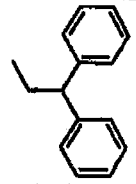
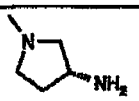
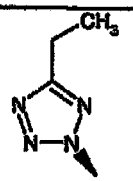
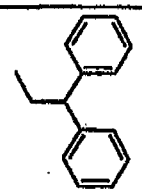
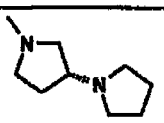
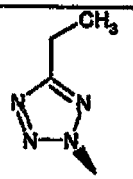
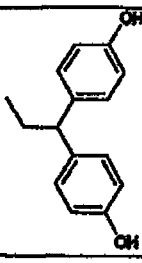
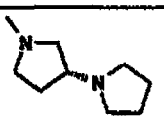
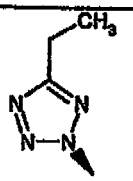
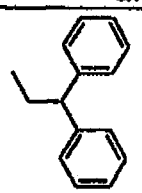
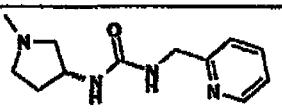
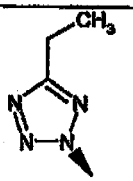
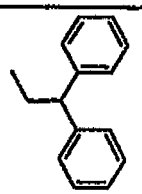
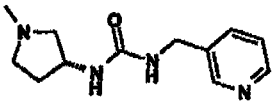
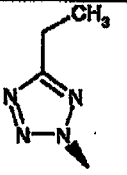
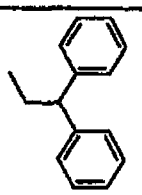
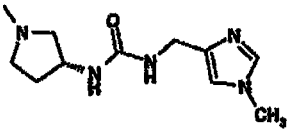
269

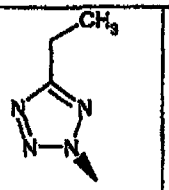
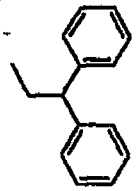
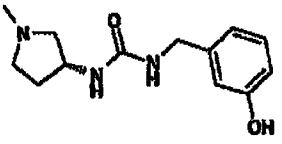
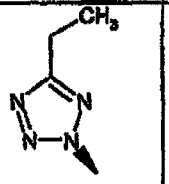
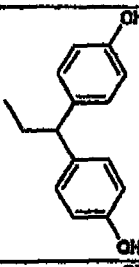
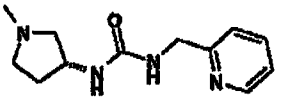
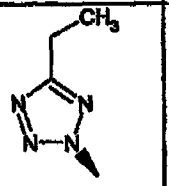
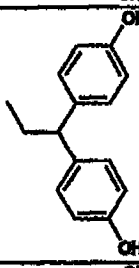
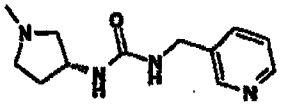
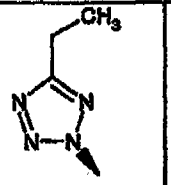
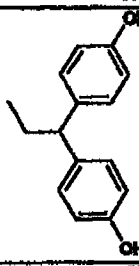
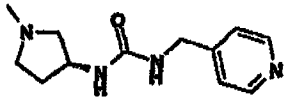
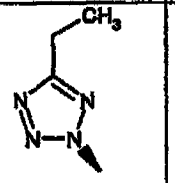
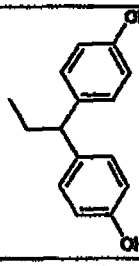
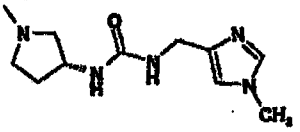
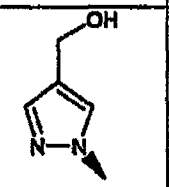
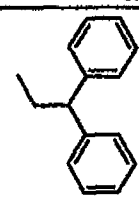
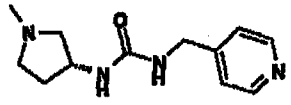
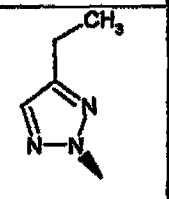
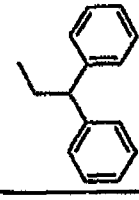
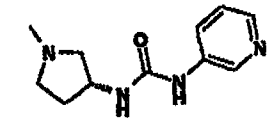
87				682.8
88				
89				722.9
90				722.9
91				
92				696.8
93				669.10

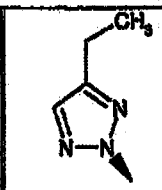
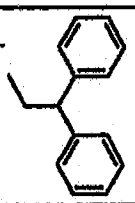
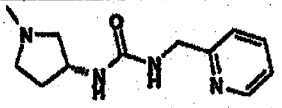
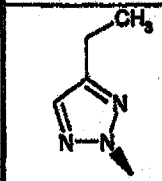
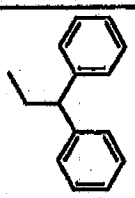
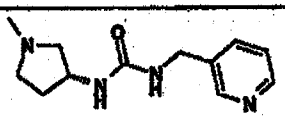
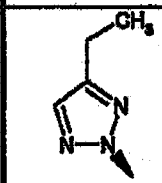
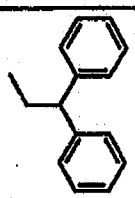
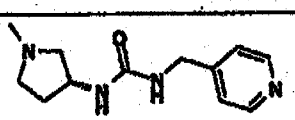
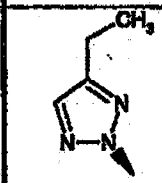
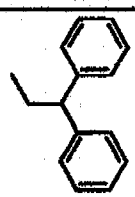
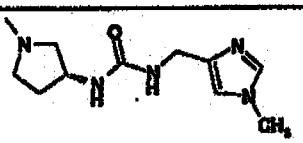
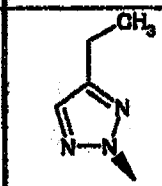
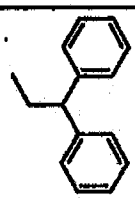
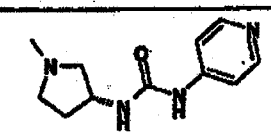
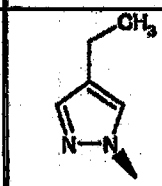
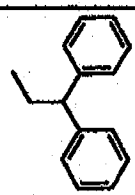
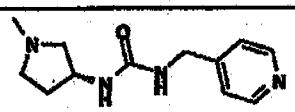
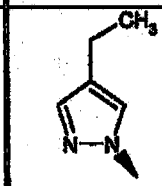
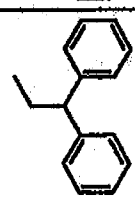
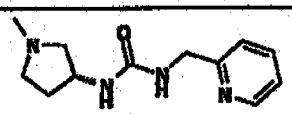
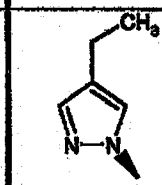
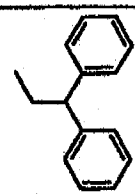
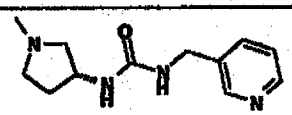
220
~~219~~

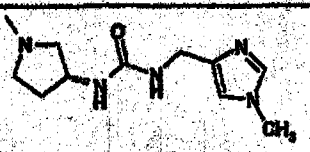
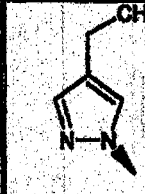
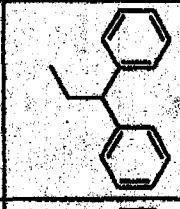
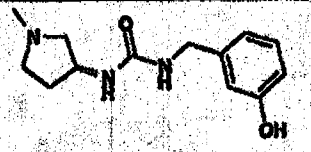
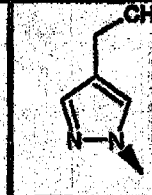
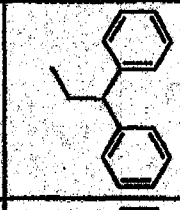
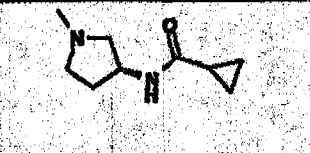
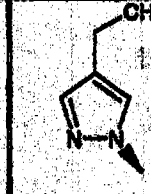
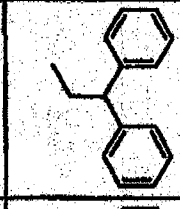
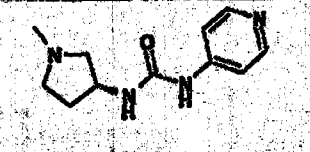
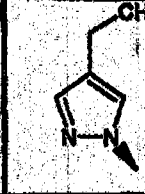
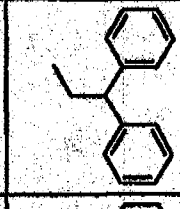
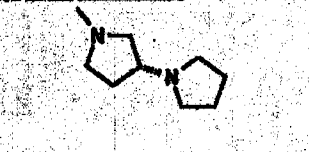
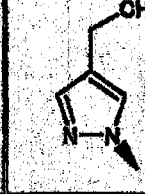
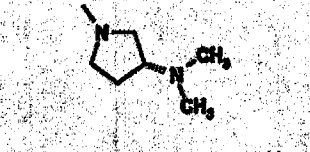
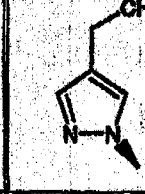
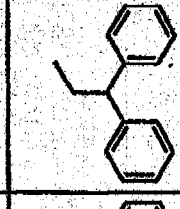
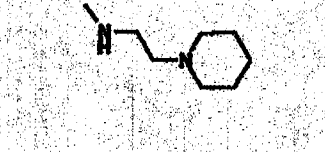
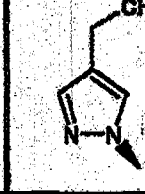
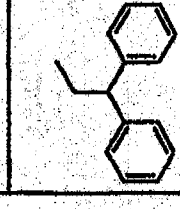
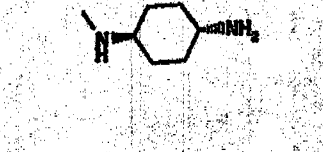
94				422*
95				773
96				624
97				799
98				70/8
99				708
100				624

101				696
102				730
103				656
104				716
105				716.5
106				628.3
107				748.4

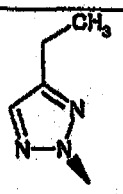
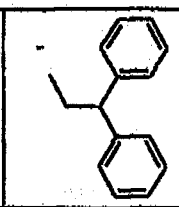
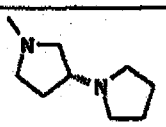
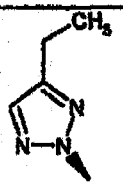
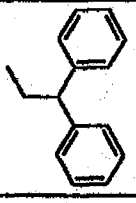
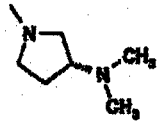
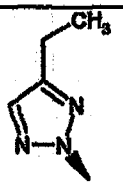
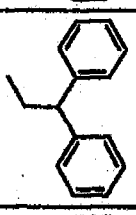
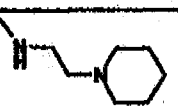
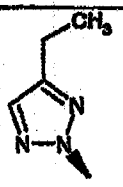
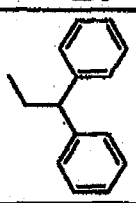
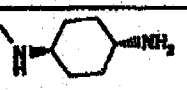
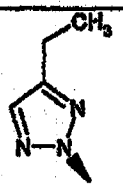
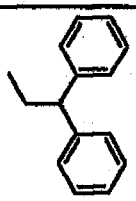
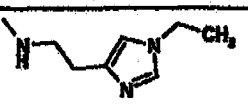
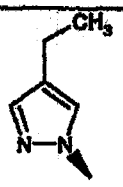
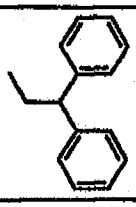
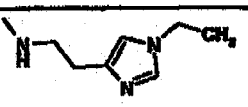
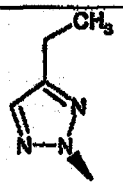
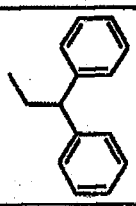
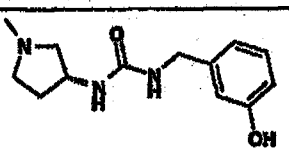
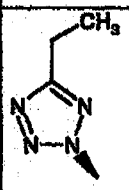
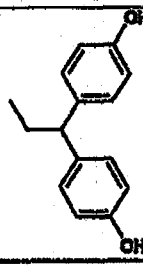
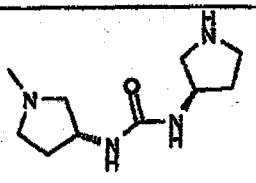
108				716.4
109				748.4
110				594.3
111				650.4
112				682.4
113				730.5
114				730.5
115				733.5

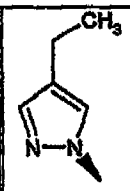
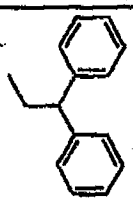
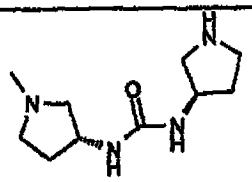
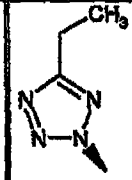
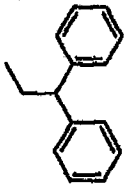
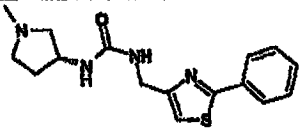
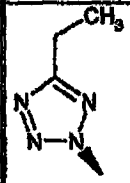
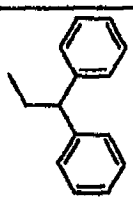
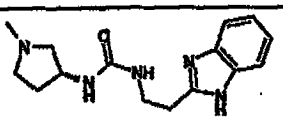
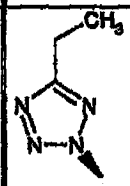
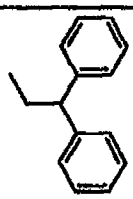
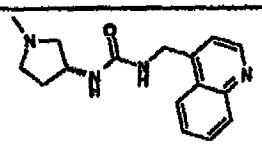
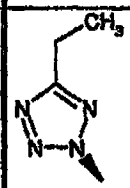
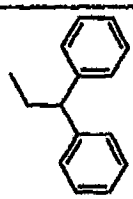
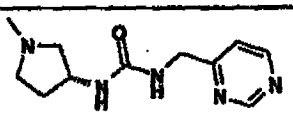
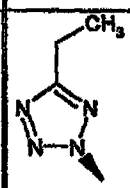
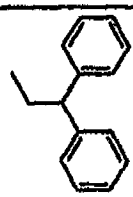
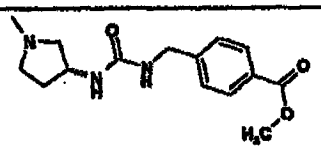
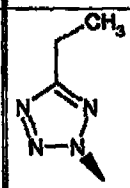
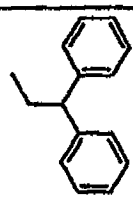
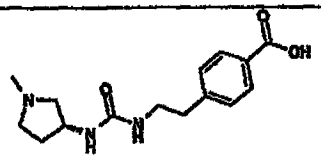
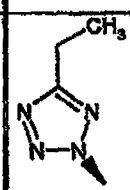
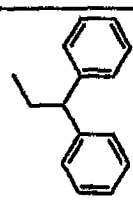
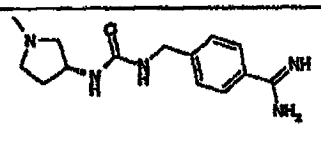
116				745.5
117				762.5
118				762.5
119				762.5
120				765.5
121				730.6
122				715.5

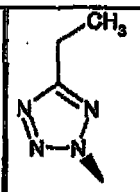
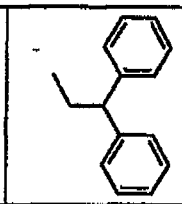
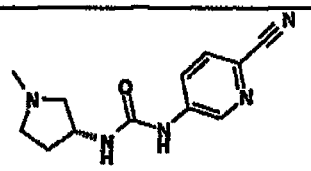
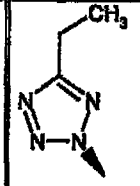
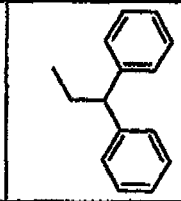
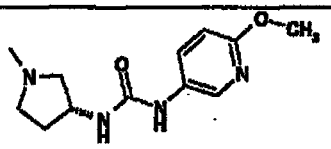
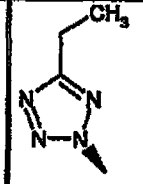
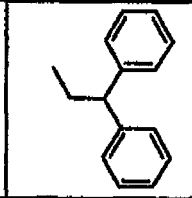
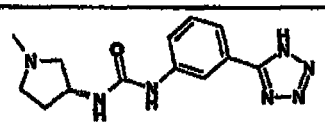
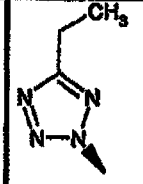
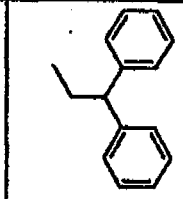
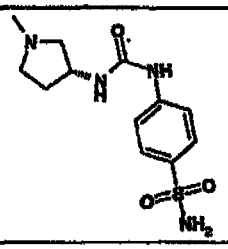
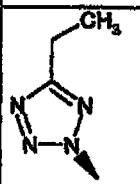
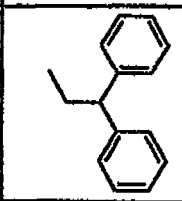
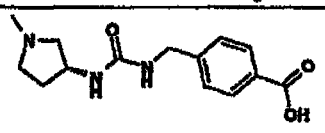
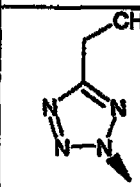
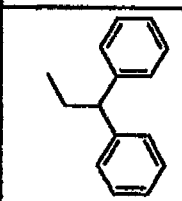
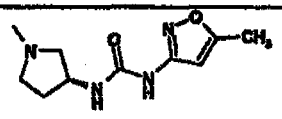
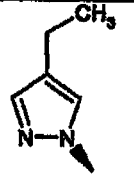
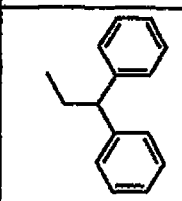
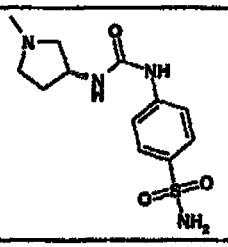
123				729.54
124				729.6
125				729.6
126				732.5
127				715.5
128				728.2
129				728.5
130				728.5

131				731.6
132				743.6
133				662.4
134				714.5
135				648.44
136				622.4
137				636.4
138				622.4

276
200

139				649.5
140				623.4
141				637.4
142				623.4
143				648.4
144				647.4
145				744.5
146				740.4

147				706.5
148				812.5
149				783.55
150				780.6
151				731.5
152				787.5
153				787.5
154				771.6

155				741.5
156				746.5
157				783.5
158				795.0
159				774.0
160				720.9
161				792.9

279
2007

Ejemplo 67

N-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metan-sulfonamida

El trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 7) (30 miligramos, 0.04 milimoles) se disuelve en diclorometano (1 mililitro). Se agregan trietil-amina (0.012 mililitros, 0.088 milimoles) y cloruro de metan-sulfonilo (0.003 mililitros, 0.04 milimoles), y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 660 (MH^+).

Ejemplo 68

N-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-metan-sulfonamida

El compuesto del título se prepara empleando un procedimiento análogo a aquél de la N-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(5-metil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metan-sulfonamida (Ejemplo 67), mediante el reemplazo del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-5-(5-metil-tetrazol-

2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 7) con (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48). MS (ES+) *m/e* 674 (MH^+).

Ejemplos 69-71

Estos compuestos, es decir,

1-((R)-1-{6-(1-etil-propil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 69) MS (ES+) *m/e* 344 (MH+/2);

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 70) MS (ES+) *m/e* 376 (MH^+/2); y

1-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-6-fenetil-amino-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 71) MS (ES+) *m/e* 361 (MH^+/2),

se preparan empleando procedimientos análogos al del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42), mediante el reemplazo del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

281
285

(Ejemplo 1) con el compuesto apropiado, cuyas preparaciones se describen en la presente. (Ejemplos 59, 51 y 55).

Ejemplo 72-74

Estos compuestos, es decir,

1-(6'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-6-((S)-1-hidroxi-metil-2-fenil-etil-amino}-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-urea (Ejemplo 72) MS (ES+) *m/e* 393 (MH+/2);

1-(6'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-3-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-6-fenetil-amino-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-urea (Ejemplo 73) MS (ES+) *m/e* 378 (MHV2); y

1-(6'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-3-((R)-1-{6-(1-etil-propil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-urea (Ejemplo 74) MS (ES+) *m/e* 361 (MH^+/2),

se preparan empleando procedimientos análogos al del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42), mediante el reemplazo del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 1) con el compuesto apropiado, cuyas preparaciones se describen en la presente (Ejemplos 51, 55 y 59), y reemplazando la

282
206

N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida con la (6'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico.

Ejemplo 75

1-(2-di-isopropil-amino-etil)-3-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-6-fenetil-amino-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1S,2R,3S,5R)-3-(4-etil-pirazol-1-il)-5-[6-fenetil-amino-2-((R)-pirrolidin-3-il-amino)-purin-9-il]-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 55), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42) reemplazando la N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida con la (2-di-isopropil-amino-etil)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. MS (ES+) *m/e* 688 (MH^+).

Ejemplo 76

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA7), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46) reemplazando la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (3R)-(+)-3-amino-pirrolidina. MS (ES+) *m/e* 596 (MH^+).

Ejemplo 77

Trifluoro-acetato de 1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 76), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42). MS (ES+) *m/e* 400 (MH+/2)

Ejemplo 78

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(1-bencil-piperidin-4-il-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA7), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46) reemplazando la 1-(2-amino-etil)-piperidina con 1-bencil-4-amino-piperidina. MS (ES+) *m/e* 700 (MH^+).

Ejemplo 79

Trifluoro-acetato de etil-éster del ácido 4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-ureido)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico

a) Etil-éster del ácido 4-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico:

El 6-cloro-nicotinato de etilo (1.86 gramos, 10 milimoles) y piperidin-4-carboxamida (1.54 gramos, 12 milimoles) se disuelven en sulfóxido de dimetilo (7 mililitros). Se agrega N,N-di-isopropil-etil-amina (2.1 mililitros, 12 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 3 horas. Se agrega metanol (8 mililitros) a medida que la mezcla de reacción se enfría, para dar un precipitado. El sólido se recolecta, se lava con agua, seguida por dietil-éter, y se seca al vacío a 45°C, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES+) *m/e* 278 (MH^+)

b) Etil-éster del ácido 4-amino-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico:

Una solución que comprende etil-éster del ácido 4-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico (paso a) (2.04 gramos, 7.36 milimoles) y bis-(trifluoro-acetoxi)-yodo-benceno (3.80

gramos, 8.83 milimoles) en acetonitrilo (13 mililitros), se trata con agua (5 mililitros), y se calienta a 65°C durante 30 horas. El solvente se remueve parcialmente al vacío, y la solución resultante se acidifica a un pH de 1 utilizando HCl 12 M. La solución se extrae con acetato de etilo y esta porción orgánica se desecha. La porción acuosa se basifica a un pH de 8 a 9 utilizando una solución de carbonato de potasio 2M, y luego se extrae con acetato de etilo y diclorometano. Las porciones orgánicas se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran al vacío. El residuo resultante se tritura con dietil-éter, seguido por dietil-éter/acetato de etilo (1:1,0.7 mililitros, 5 veces) y se seca al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. MS (ES+) *m/e* 250 (MH^+)

c) Trifluoro-acetato de etil-éster del ácido 4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-ureido)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico:

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 76), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42) reemplazando la N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-

286
240

imidazol-1-carboxamida con el etil-éster del ácido 4-[(imidazol-1-carbonil)-amino]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico. MS (ES_+) *m/e* 436 ($MH^+/2$).

Ejemplo 80

Trifluoro-acetato de {2-[3-((R)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

a) Trifluoro-acetato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

El metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 62) (361 miligramos, 0.63 milimoles) se disuelve en etil-1,2-diamina (3.8 gramos, 63.4 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 105°C durante 1.5 horas. El solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento).

b) Trifluoro-acetato de {2-[3-((R)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (2-

amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42), reemplazando la N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida con ((R)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. MS (ES_+) *m/e* 786 (MH^+).

Ejemplo 81

Trifluoro-acetato de {2-[3-((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-il)-ureido]-etil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclopentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 80, primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42) reemplazando la N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida con la ((S)-1-piridin-2-il-pirrolidin-3-il)-amida del ácido imidazol-1-carboxílico.

288
2002

MS (ES_+) *m/e* 394 ($MH^+/2$).

Ejemplo 82

Trifluoro-acetato de {3-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-propil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (3-amino-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 63), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42). MS (ES+) *m/e* 815 (MH^+).

Ejemplo 83

Trifluoro-acetato de {4-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-ciclohexil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

a) Trifluoro-acetato de (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

El metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 62) (85 miligramos, 0.15 milimoles) se disuelve

en 0.25 mililitros de tolueno. Se agrega trans-1,4-diamino-ciclohexano (340 miligramos, 2.98 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a 95°C durante 2 horas. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento).

b) Trifluoro-acetato de {4-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-ciclohexil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42). MS (ES+) *m/e* 428 (MH^+/2).

Ejemplo 84

Trifluoro-acetato de {2-metil-2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-propil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

a) (2-amino-2-metil-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-

2910
2947

difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

Este compuesto se prepara a partir del metil-éster del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 62), empleando un procedimiento análogo a aquél de la (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 83, primer paso a) reemplazando el trans-1,4-diamino-ciclo-hexano con l,2-diamino-2-metil-propano.

b) Trifluoro-acetato de {2-metil-2-[3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-ureido]-propil}-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico:

Este compuesto se prepara a partir de la (2-amino-2-metil-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42). MS (ES+) *m/e* 829 (MH^+).

Ejemplo 85

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(piperidin-4-il-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclopentano-1,2-diol

El trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(1-bencil-piperidin-4-il-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 78) (50 miligramos, 0.063 milimoles) se disuelve en etanol (2 mililitros). Se agregan hidróxido de paladio (al 20 por ciento sobre carbón) (45 miligramos, 0.57 milimoles) y formato de amonio (20 miligramos, 0.057 milimoles), y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar, el catalizador se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 610 (MH^+).

Ejemplo 86

Trifluoro-acetato del ácido 4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-ureido)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico

El trifluoro-acetato de etil-éster del ácido 4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-ureido)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-5'-carboxílico (Ejemplo 79) (23 miligramos, 0.023 milimoles) se disuelve en metanol (2 mililitros). Se agrega hidróxido de litio acuoso (6 miligramos, 0.23 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve al vacío. El compuesto del título se

obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* All (MHV2).

Ejemplo 87

Trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

El trifluoro-acetato de (3-amino-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 63) (10 miligramos, 0.027 milimoles) se disuelve en dimetil-formamida seca (0.25 mililitros). Se disuelve isocianato de etilo (0.92 miligramos, 0.013 milimoles) en dimetil-formamida seca (0.25 mililitros). Las dos soluciones se combinan, y se agrega trietil-amina (>1 equivalente). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío. La purificación se lleva a cabo utilizando LC-MS de preparación dirigida a la masa, eluyendo con acetonitrilo : agua : ácido trifluoro-acético, para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 88

Trifluoro-acetato de [3-(2-dimetil-amino-acetil-amino)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

293

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (3-amino-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 63), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 87), reemplazando el isocianato de etilo con clorhidrato de cloruro de dimetil-amino-acetilo.

Ejemplo 89

Trifluoro-acetato de [4-(3-etil-ureido)-ciclohexil]-amida del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 83, primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 87).

Ejemplo 90

Trifluoro-acetato de [4-(3,3-dimetil-ureido)-ciclohexil]-amida del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

294
D2418

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 83, primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 87), reemplazando el isocianato de etilo con cloruro dimetil-carbámico.

Ejemplo 91

Trifluoro-acetato de [4-(2-dimetil-amino-acetil-amino)-ciclohexil]-amida del ácido 9-[(1R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 83, primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 87), reemplazando el isocianato de etilo con clorhidrato de cloruro de dimetil-amino-acetilo.

Ejemplo 92

Trifluoro-acetato de [2-(3-etil-ureido)-2-metil-propil]-amida del

ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir de la (2-amino-2-metil-propil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 84, primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 87).

Ejemplo 93

Trifluoro-acetato de [2-(3-etil-ureido)-etil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 80), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de [3-(3-etil-ureido)-propil]-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 87).

Ejemplo 94

Trifluoro-acetato de (2-{3-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-ureido}-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-

296
300

metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 80), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42), reemplazando la N-[1-(2-piridinil)-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-carboxamida con [2-(4-bencil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido imidazol-1-carboxílico. MS (ES+) *m/e* 422 (MH+/2).

Ejemplo 95

Trifluoro-acetato de 1-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-etil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del trifluoro-acetato de (2-amino-etil)-amida del ácido 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-carboxílico (Ejemplo 80), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il-amino]-ciclohexil}-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-

bipiridinil-4-il)-urea (Ejemplo 42). MS (ES+) *m/e* 773 (MH^+).

Ejemplo 96

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BA7), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), reemplazando la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (3R)-(+)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina. Después de la purificación, el compuesto se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran y se reducen al vacío, para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 624 (MH^+).

Ejemplo 97

Trifluoro-acetato de bencil-éster del ácido 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazin-1-carboxílico

a) Bencil-éster del ácido 4-pirrolidin-3-il-piperazin-1-carboxílico:

La 1-N-BOC-3-pirrolidinona (500 miligramos, 2.70 milimoles), carboxilato de bencil-1-piperazina (595 miligramos, 2.70 milimoles),

e isopropóxido de titanio(IV) (960 miligramos, 3.37 milimoles) se agitan bajo argón durante 1 hora. Se agregan etanol (3 mililitros) y cianoborohidruro de sodio (113 miligramos, 1.80 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), seguida por desprotección utilizando ácido trifluoro-acético (5 mililitros). El solvente se remueve al vacío, y el compuesto se divide entre cloroformo y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

b) Trifluoro-acetato de bencil-éster del ácido 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2$_5$3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazin-1-carboxílico:

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BA7) (2 miligramos, 0.037 milimoles) y bencil-éster del ácido 4-pirrolidin-3-il-piperazin-1-carboxílico (primer paso a) (106 miligramos, 0.37 milimoles) se disuelven en sulfóxido de dimetilo (1 mililitro) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante la noche. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES_+) *m/e* 799 (MH^+).

299
0502

Ejemplo 98

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BA7), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de bencil-éster del ácido 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 97, segundo paso b), reemplazando el bencil-éster del ácido 4-pirrolidin-3-il-piperazin-1-carboxílico con 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (Intermediario EC), y luego convirtiendo el compuesto hasta su base libre. MS (ES+) *m/e* 708 (MH^+).

Ejemplo 99

1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BA6), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de bencil-éster del ácido 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-piperazin-1-carboxílico (Ejemplo 97), reemplazando el bencil-éster del ácido 4-pirrolidin-3-il-

piperazin-1-carboxílico con la 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (Intermediario EC), y luego convirtiendo el compuesto hasta su base libre. MS (ES+) *m/e* 708 (MH^+).

Ejemplo 100

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BA6), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), reemplazando la 1-(2-amino-etil)-piperidina con la (3R)-(+)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina. Después de la purificación, el compuesto se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío, para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 624 (MH^+).

Ejemplo 101

Trifluoro-acetato de terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BA6), empleando un procedimiento análogo a aquél

del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), reemplazando la 1-(2-amino-etil)-piperidina con la (3R)-(+)-3-(BOC-amino)-pirrolidina. MS (ES+) *m/e* 696 (MH^+).

Ejemplo 102

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-metil-urea

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48) (20 miligramos, 0.034 milimoles) y el fenil-éster del ácido piridin-4-il-metil-carbámico (8.4 miligramos, 0.037 milimoles) se disuelven en NMP (0.5 mililitros), y la mezcla de reacción se calienta a 115°C durante 48 horas. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento) MS (ES_+) *m/e* 730 (MH^+).

Ejemplo 103

Clorhidrato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-2-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (BF1), empleando un

procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), reemplazando la 1-(2-amino-etil)-piperidina con la (3R)-(+)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina. MS (ES+) *m/e* 656 (MH^+).

Ejemplo 104

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48) (30 miligramos, 0.05 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano seco (1 mililitro). Se agrega 3-isocianato de piridina (7 miligramos, 0.06 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve al vacío. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 716 (MH^+).

Ejemplo 105

1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

Este compuesto se prepara a partir de. (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), utilizando un

303
300

procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (Ejemplo 104). Después de la purificación, el compuesto se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío, para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 716.51 (MH^+).

Ejemplo 106

(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) Terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BF1), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo del trans-1,4-diamino-ciclo-hexano con el terbutil-éster del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

Este compuesto se prepara a partir del terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico (primer paso a), empleando un procedimiento análogo a aquél del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FB, segundo paso b). MS (ES+) *m/e* 628.30 (MH^+).

Ejemplo 107

1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 106), empleando un procedimiento análogo a aquél de la 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (Ejemplo 105). MS (ES+) *m/e* 748.41 (MH^+).

Ejemplo 108

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-

diol (Ejemplo 48) (30 miligramos, 0.05 milimoles) y fenil-éster del ácido piridin-4-il-carbámico (Intermediario EA) se disuelven en N-metil-2-pirrolidona (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agita a 100°C durante 1 hora. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 752.28 (MH^+).

Ejemplo 109

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 106), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de (1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea (Ejemplo 108). MS (ES+) *m/e* 748.42 (MH^+).

Ejemplo 110

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclopentano-1,2-diol

a) Terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico:

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-

cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo del trans-1,4-diamino-ciclo-hexano con el terbutil-éster del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico.

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol:

El terbutil-éster del ácido ((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-carbámico (primer paso a) (9.75 gramos, 14 milimoles) se disuelve en metanol (2 mililitros). Se agrega HCl (4M) en 1,4-dioxano (15 mililitros), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua + HCl al 0.1 por ciento). El compuesto se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío, para proporcionar el compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 594.31 (MH^+).

Ejemplo 111

Clorhidrato de (1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-

pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA6), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano4,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (R)-[1,3']-bipirrolidinilo (intermediario EB). MS (ES+) *m/e* 650.42 (MH^+).

Ejemplo 112

Clorhidrato de (1R,2S,3R,5S)-3-{(R)-2-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BF1), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (R)-[1,3']-bipirrolidinilo (Intermediario EB). MS (ES+) *m/e* 650.42 (MH^+).

Ejemplo 113

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-

308

9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48) (80 miligramos, 0.13 milimoles) y carbonato de potasio (37 miligramos, 0.27 milimoles) se disuelven en tetrahidrofurano (1 mililitro). Se agrega cloroformato de fenilo (19 microlitros, 0.15 milimoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El tetrahidrofurano se remueve al vacío, y la mezcla de reacción se disuelve en N-metil-2-pirrolidona. Se agrega 2-amino-metil-piridina (75 miligramos, 0.7 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 2 horas. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 730.50 (MH^+).

Ejemplo 114

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-

309
272

urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 730.50 (MH^+).

Ejemplo 115

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con C-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 733.49 (MH^+).

Ejemplo 116

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-

urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-fenol. MS (ES+) *m/e* 745.47 (MH^+).

Ejemplo 117

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 106), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113). MS (ES+) *m/e* 762.53 (MH^+).

Ejemplo 118

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 106), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 762.53

(MH$^+$).

Ejemplo 119

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 106), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 4-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 762.54 (MH$^+$).

Ejemplo 120

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 106), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-

metil-piridina con C-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 7652.53 (MH^+).

Ejemplo 121

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentil]-6-(2,2-difenil-etil-amino)-9H-purin-2-il]-pirrolidin-3-il}-3-piridin-4-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FB), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 4-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 730.55 (MH^+).

Ejemplo 122

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), empleando un procedimiento análogo a aquél de la 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea

(Ejemplo 105). MS (ES+) *m/e* 715.54 (MH^+).

Ejemplo 123

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113). MS (ES+) *m/e* 729.54 (MH^+).

Ejemplo 124

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 729.55 (MH^+).

314

Ejemplo 125

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), utilizando un procedimiento análogo al del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 4-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 729.55 (MH^+).

Ejemplo 126

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con C-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 732.54 (MH^+).

Ejemplo 127

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R.4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea (Ejemplo 108). MS (ES+) *m/e* 715.54 (MH^+).

Ejemplo 128

1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 4-amino-metil-piridina. El compuesto se divide entre diclorometano y $NaHCO_3$ (acuoso) saturado. Los orgánicos se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se reducen al vacío para proporcionar el

316
2104

compuesto del título. MS (ES+) *m/e* 728.22 (MH^+).

Ejemplo 129

Trifluoro-acetato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S, 3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113). MS (ES+) *m/e* 728.51 (MH^+).

Ejemplo 130

Trifluoro-acetato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S, 3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-piridina. MS (ES+) *m/e* 728.52 (MH^+).

317
320

Ejemplo 131

Trifluoro-acetato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S, 3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il-metil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con C-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 731.64 (MH^+).

Ejemplo 132

Trifluoro-acetato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S, 3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-fenol. MS (ES+) *m/e* 743.63 (MH^+).

Ejemplo 133

Trifluoro-acetato de ((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S, 3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-amida del ácido ciclopropan-carboxílico

El (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclopentano-1,2-diol (Ejemplo 110) (30 miligramos, 0.05 milimoles) y trietil-amina (5 miligramos, 0.05 milimoles) se disuelven en tetrahidrofurano seco (0.5 mililitros). Se agrega cloruro de ácido ciclopropan-carboxílico (5.2 miligramos, 0.05 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 662.42 (MH^+).

Ejemplo 134

Trifluoro-acetato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S, 3R,4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-4-il-urea

(Ejemplo 108). MS (ES+) *m/e* 714.47 (MH^+).

Ejemplo 135

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (R)-[1,3']-bipirrolidinilo (intermediario EB). MS (ES+) *m/e* 648.44 (MH^+).

Ejemplo 136

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (3R)-(+)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina. MS (ES+) *m/e* 622.40 (MH^+).

320
328

Ejemplo 137

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46). MS (ES+) *m/e* 636.42 (MH^+).

Ejemplo 138

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con ciclo-hexano-1,4-diamina. MS (ES+) *m/e* 622.42 (MH^+).

Ejemplo 139

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']-bipirrolidinil-1'-

321
329

il-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del 3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA9), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (R)-[1,3']-bipirrolidinilo (intermediario EB). MS (ES+) *m/e* 649.46 (MH^+).

Ejemplo 140

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del 3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA9), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con (3R)-(+)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina. MS (ES+) *m/e* 623.41 (MH^+).

Ejemplo 141

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-

il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del 3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA9), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46). MS (ES+) *m/e* 637 'Al (MH^+).

Ejemplo 142

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-amino-ciclohexil-amino)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del 3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA9), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46) mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con ciclo-hexan-1,4-diamina. MS (ES+) *m/e* 623.43 (MH^+).

Ejemplo 143

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del 3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-

etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA9), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amina (intermediario CD). MS (ES+) *m/e* 648.42 (MH^+).

Ejemplo 144

Trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-[2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amino]-purin-9-il}-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8), empleando un procedimiento análogo a aquél del trifluoro-acetato de (1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-difenil-etil-amino)-2-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-hidroxi-metil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 46), mediante el reemplazo de la 1-(2-amino-etil)-piperidina con 2-(l-etil-1H-imidazol-4-il)-etil-amina (intermediario CD). MS (ES+) *m/e* 647.42 (MH^+).

Ejemplo 145

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-

((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-[1,2,3]-triazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario FC), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113) mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 3-amino-metil-fenol. MS (ES+) *m/e* 744.48 (MH^+).

Ejemplo 146

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-[2,2-Bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

Una mezcla de reacción que comprende (1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-bis-(4-hidroxi-fenil)-etil-amino]-2-cloro-purin-9-il}-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BF1) (2.5 gramos, 4.80 milimoles) y 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (Intermediario EC) (2.7 gramos, 13.6 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (8 mililitros), se calienta a 100°C durante la noche. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 740.43 (MH^+).

Ejemplo 147

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(R)-pirrolidin-3-il-urea

Una mezcla de reacción que comprende (1R,2S,3R,5S)-3-[2-

cloro-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Intermediario BA8) (2.5 gramos, 4.80 milimoles) y 1,3-di-(R)-pirrolidin-3-il-urea (Intermediario EC) (2.7 gramos, 13.6 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (8 mililitros), se calienta a 100°C durante la noche. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES$_+$) *m/e* 706.47 (MH^+).

Ejemplo 148

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(2-fenil-tiazol-4-il-metil)-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con C-(2-fenil-tiazol-4-il)-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 812.46 (MH^+).

Ejemplo 149

Clorhidrato de 1-[2-(1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-urea

326
324

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-etil-amina. MS (ES+) *m/e* 783.55 (MH^+).

Ejemplo 150

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-quinolin-4-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con C-quinolin-4-il-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 780.55 (MH^+).

Ejemplo 151

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-pirimidin-4-il-metil-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con C-pirimidin-4-il-metil-amina. MS (ES+) *m/e* 731.46 (MH^+)

Ejemplo 152

Clorhidrato de metil-éster del ácido 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-ureido-metil]-benzoico

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S$_5$3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con el metil-éster del ácido 4-amino-metil-benzoico. MS (ES+) *m/e* 787.45 (MH^+).

Ejemplo 153

Clorhidrato de ácido 4-{2-[3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-ureido]-etil}-benzoico

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con ácido 4-(2-amino-etil)-benzoico. MS (ES+) *m/e* 787.51 (MH^+)

Ejemplo 154

Clorhidrato de 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclopentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-ureido-metil]-benzamidina

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-2-il-metil-urea (Ejemplo 113), mediante el reemplazo de la 2-amino-metil-piridina con 4-amino-metil-benzamidina. MS (ES+) *m/e* 771.56 (MH^+).

Ejemplo 155

Clorhidrato de 1-(6-ciano-piridin-3-il)-3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-urea

329
330

a) 4-nitro-fenil-éster del ácido (6-ciano-piridin-3-il)-carbámico:

La 5-amino-2-ciano-piridina (50 miligramos, 0.42 milimoles) y carbonato de potasio (116 miligramos, 0.84 milimoles) se disuelven en N-metil-2-pirrolidona (1 mililitro). Se agrega cloroformato de 4-nitro-fenilo, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

b) Clorhidrato de 1-(6-ciano-piridin-3-il)-3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-urea:

El ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48) (20 miligramos, 0.03 milimoles) se coloca en un frasco con 4-nitro-fenil-éster del ácido (6-ciano-piridin-3-il)-carbámico (0.15 mililitros de la mezcla de reacción del paso a)). La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante la noche. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 741.49 (MH^+).

Ejemplo 156

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea

a) Fenil-éster del ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico:

La 5-amino-2-metoxi-piridina (30 miligramos, 0.24 milimoles) y carbonato de potasio (167 miligramos, 1.20 milimoles) se disuelven en N-metil-2-pirrolidona (1 mililitro). Se agrega cloroformato de fenilo (36 microlitros, 0.29 milimoles), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

b) Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R, 2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3 -il)-3-(6-metoxi-piridin-3 -il)-urea:

El ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48) (20 miligramos, 0.03 milimoles) se coloca en un frasco con el fenil-éster del ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico (0.28 mililitros de la mezcla de reacción del paso a)). La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante el fin de semana. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES_+) *m/e* 746.53 (MH^+).

Ejemplo 157

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un

331

procedimiento análogo a aquél del clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea (Ejemplo 156), mediante el reemplazo del fenil-éster del ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-carbámico con la 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil-amina (primer paso a).

MS (ES+) *m/e* 783.47 (MH^+).

Ejemplo 158

Clorhidrato de 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-ureido]-bencen-sulfonamida

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél de la 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (Ejemplo 105), mediante el reemplazo del 3-isocianato de piridina con 4-isocianato-bencen-sulfonamida (Intermediario EE). MS (ES+) *m/e* 13 A 31 (MH^+).

Ejemplo 159

Clorhidrato del ácido 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-ureido-metil]-benzoico

El clorhidrato de metil-éster del ácido 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-

difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S$_5$3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-ureido-metil]-benzoico (Ejemplo 152) (40 miligramos, 0.05 milimoles) se disuelve en metanol (1 mililitro). Se disuelve KOH (6 miligramos, 0.12 milimoles) en agua (0.05 mililitros), y se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El compuesto del título se obtiene después de la purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (Isolute^{MR} C18, del 0 al 100 por ciento de MeCN en agua - HCl al 0.1 por ciento). MS (ES+) *m/e* 113.969 (MH^+).

Ejemplo 160

Clorhidrato de 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-urea

Este compuesto se prepara a partir del ((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(5-etil-tetrazol-2-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 48), empleando un procedimiento análogo a aquél de la 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (Ejemplo 105), mediante el reemplazo del 3-isocianato de piridina con 3-isocianato-5-metil-isoxazol (Intermediario EF). MS (ES+) *m/e* 720.91 (MH^+).

Ejemplo 161

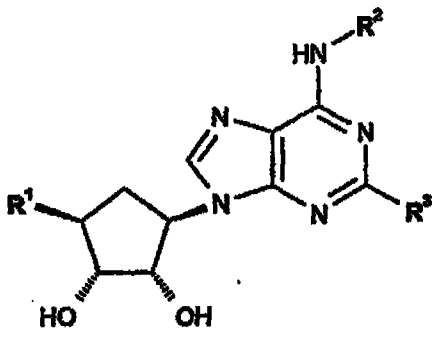
Clorhidrato de 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R, 4S)-4-(4-etil-pirazol-1-il)-2$_3$3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-

pirrolidin-3-il)-ureido]-bencen-sulfonamida

Este compuesto se prepara a partir del (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difenil-etil-amino)-purin-9-il]-5-(4-etil-pirazol-1-il)-ciclo-pentano-1,2-diol (Ejemplo 110), empleando un procedimiento análogo a aquél de la 1-((R)-1-{6-(2,2-difenil-etil-amino)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-etil-tetrazol-2-il)-2,3-dihidroxi-ciclo-pentil]-9H-purin-2-il}-pirrolidin-3-il)-3-piridin-3-il-urea (Ejemplo 105), mediante el reemplazo del 3-isocianato de piridina con 4-isocianato-bencen-sulfonamida (Intermediario EE). MS (ES+) *m/e* 792.9A (MH^+).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en forma libre o de sal, en donde:

(1) R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, R^4, o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino,

hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -SO_2-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-

SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-lamino, -NH-C(=O)-NH-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un

heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(1) R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo;

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de

3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 miembros N-enlazado que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de

carbono-SO_2NH_2, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, -NH-C(=O)-NH-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

340

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, fenilo, metilo, etilo o por metilo sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido en una o dos posiciones por hidroxilo;

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 10 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-bencilo o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por fenilo opcionalmente sustituido por fenoxilo,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 miembros N-enlazado que contiene 1 átomo de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-benciloxilo, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-fenilo, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-fenil-R^4, -NH-C(=O)-NH-fenil-SO_2NH_2, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2 o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-bencilo, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, -NH-C(=O)-NH-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, o -NH-C(=O)-NH-bencilo;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un

heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, R^4, o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, $-SO_2$-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a

344

14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono;

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo, estando en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes

seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 10 átomos de carbono;

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por un grupo carbocíclico de 5 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 10 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que

346
349

opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono;

R^5 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

R^1 denota un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por oxo, arilo de 6 a 8 átomos de carbono, o por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

opcionalmente sustituido por hidroxilo o arilo de 6 a 8 átomos de carbono; y

R^3 es halógeno, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 10 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es amino sustituido por un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 8 átomos de carbono,

o R^3 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido por amino,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^3 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo opcionalmente sustituido por amino, -NH-C(=O)-NH-R^6, o

348

-NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono;

R^5 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^6 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

7. Un compuesto de la fórmula I, sustancialmente como se describe en la presente, en cualquiera de los Ejemplos.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse como un producto farmacéutico.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, o anti-tusiva, estando este compuesto y la sustancia de fármaco en la misma o diferente composición farmacéutica.

10. Una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por la activación del receptor A_{2A} de adenosina.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

13. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula I, como se define en la reivindicación 1, en forma libre o de sal, el cual comprende:

(i) (A) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es amino opcionalmente sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -SO_2-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

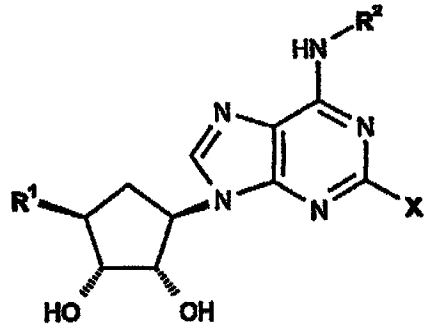
o R^3 es amino sustituido por R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un

grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

o R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, $-R^4$-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, $-C(=NH)NH_2$, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



II

o una forma protegida del mismo, en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente, y X es halógeno, ya sea con un compuesto de la fórmula III:

$$H_2N\text{-}R^7 \qquad \text{III}$$

o un compuesto de la fórmula IV:

$$H\text{-}T \qquad \text{IV}$$

en donde R^7 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por amino, hidroxilo, aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, $-SO_2$-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-R^6,

o R^7 es R^4, -R^4-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo,

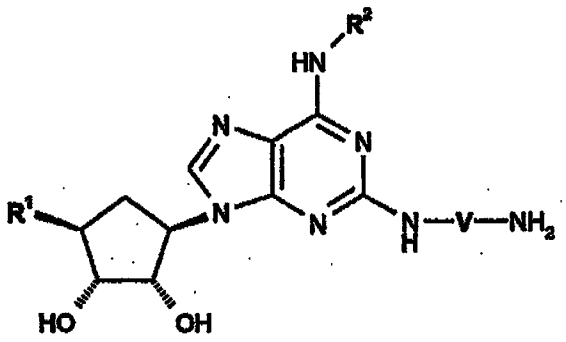
o R^7 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, R^5, amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R^5, un grupo carbocíclico de 5 a 15 átomos de carbono, o por arilo de 6 a

10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono,

y T es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo opcionalmente sustituido por amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, R^4, -R^4-C(=O)-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-R^6, -NH-C(=O)-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-R^4-arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -NH-C(=O)-NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-R^4, -NH-C(=O)-NH-arilo de 6 a 10 átomos de carbono-SO_2NH_2, -NH-C(=O)-NH-R^6-aralquiloxilo de 7 a 14 átomos de carbono, o -NH-C(=O)-NH-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, carboxilo, -C(=NH)NH_2, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

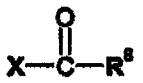
(B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido por -NH-C(=O)-

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V



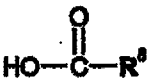
V

en donde R^1 y R^2 are como se definen en la reivindicación 1, y V es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula VI:



VI

o un derivado de formación de amida de la fórmula VII:

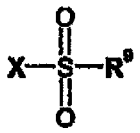


VII

en donde X es un halógeno, de preferencia cloro, y R^8 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en la presencia de una base;

(C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino sustituido por -NH-SO_2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV en donde R^1 y R^2 son

como se definen anteriormente en la presente, y V es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

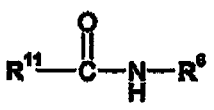
en donde X es un halógeno, de preferencia cloro, y R^9 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en la presencia de una base;

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II o una forma protegida del mismo, en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula IX:

$$R^{10} — C\equiv C — H \qquad IX$$

en donde R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en la presencia de una base y un catalizador;

(E) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es amino sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, o R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, en donde R^6 es como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V en donde R^1, R^2 y V son como se definen en la reivindicación 1, ya sea con un compuesto de la fórmula X



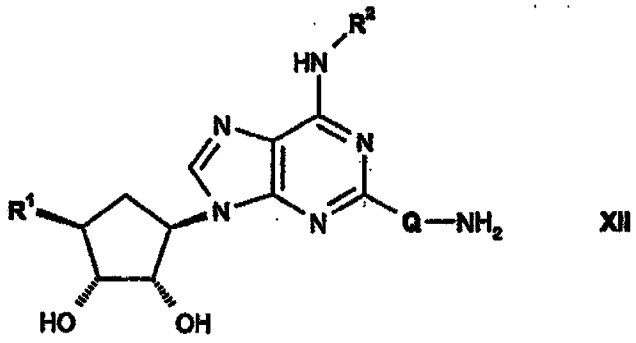
X

o un compuesto de la fórmula XI:

$$O=C=N-R^6 \qquad XI$$

en donde R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^6 es como se define en la reivindicación 1;

(F) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, estando este grupo sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, en donde R^6 es como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII:

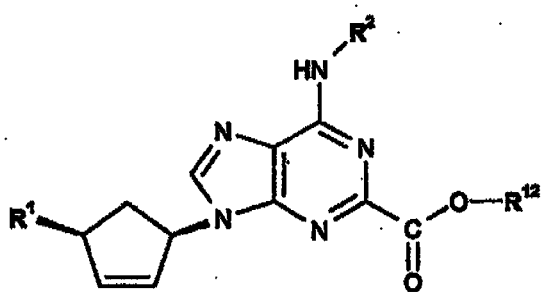


XII

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, y Q es un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros N-enlazado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en oxígeno y azufre, ya

sea con un compuesto de la fórmula X o un compuesto de la fórmula XI, en donde R^6 y R^{11} son como se definen en la reivindicación 1;

(G) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, dihidroxilar un compuesto de la fórmula XIII:



XIII

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, y R^{12} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

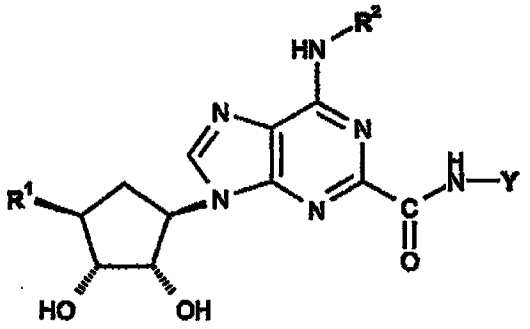
(H) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, o R^3 es amino-carbonilo opcionalmente sustituido por R^5, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIII en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, y R^{12} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con un compuesto de la fórmula XIV:

H_2N-Y XIV

en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, e Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en cualquier caso opcionalmente sustituido por amino, o Y es R^5; o

357
360

(I) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-amino-carbonilo en cualquier caso sustituido por -NH-C(=O)-NH-R^6, en donde R^6 es como se define en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XV



XV

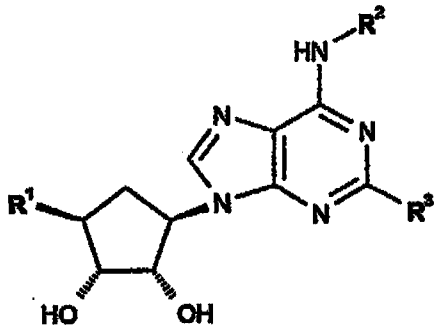
en donde R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1, e Y es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono en cualquier caso sustituido por amino, o Y es R^5, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en la presencia de una base, con un compuesto de la fórmula X o un compuesto de la fórmula XI, en donde R^{11} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^6 es como se define en la reivindicación 1; y

(ii) remover cualesquiera grupos protectores, y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I, en forma libre o de sal.

358
361

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula (I):



I

en forma libre o de sal, en donde R^1, R^2, y R^3 tienen los significados indicados en la memoria descriptiva, son útiles para el tratamiento de las condiciones mediadas por la activación del receptor A_{2A} de adenosina, en especial las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y un proceso para la preparación de los compuestos.

* * * * *

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D473/00 A61K31/52 A61P11/08

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)
C07D A61K A61P

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.
A	WO 02/22630 A (PFIZER LIMITED; PFIZER INC; MANTELL, SIMON, JOHN; STEPHENSON, PETER, T) 21 March 2002 (2002-03-21) the whole document	1-13
A	WO 92/05177 A (RHONE-POULENC RORER INTERNATIONAL INC) 2 April 1992 (1992-04-02) the whole document	1-13
A	EP 0 267 878 A (CIBA-GEIGY AG) 18 May 1988 (1988-05-18) the whole document	1-13
A	WO 99/67266 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; CHAN, CHUEN; COOK, CAROLINE) 29 December 1999 (1999-12-29) the whole document	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family 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
30 March 2006	06/04/2006

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	Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/000217

360
361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222630 A	21-03-2002	AU 8433301 A	26-03-2002
		BR 0114089 A	01-07-2003
		CA 2422374 A1	21-03-2002
		EP 1317465 A1	11-06-2003
		JP 2004509130 T	25-03-2004
		MX PA03002269 A	06-06-2003
WO 9205177 A	02-04-1992	AT 147074 T	15-01-1997
		AU 654507 B2	10-11-1994
		AU 8726691 A	15-04-1992
		CA 2092305 A1	26-03-1992
		DE 69123974 D1	13-02-1997
		DE 69123974 T2	07-05-1997
		DK 550631 T3	20-01-1997
		EP 0550631 A1	14-07-1993
		ES 2095960 T3	01-03-1997
		GR 3022207 T3	30-04-1997
		HK 1002031 A1	24-07-1998
		JP 2505085 B2	05-06-1996
		JP 5508864 T	09-12-1993
		MX 9203771 A1	01-09-1992
		SG 80526 A1	22-05-2001
		US 5364862 A	15-11-1994
EP 0267878 A	18-05-1988	AU 608258 B2	28-03-1991
		AU 8119387 A	19-05-1988
		CA 1288431 C	03-09-1991
		DD 273833 A5	29-11-1989
		DK 596087 A	15-05-1988
		FI 874982 A	15-05-1988
		HU 45057 A2	30-05-1988
		JP 63135384 A	07-06-1988
		NO 874749 A	16-05-1988
		NZ 222527 A	28-08-1990
		PH 25044 A	28-01-1991
		PT 86120 A	01-12-1987
		ZA 8708527 A	16-05-1988
WO 9967266 A	29-12-1999	AT 249473 T	15-09-2003
		AU 4613899 A	10-01-2000
		DE 69911206 D1	16-10-2003
		EP 1090021 A1	11-04-2001
		JP 2002518513 T	25-06-2002
		US 6534486 B1	18-03-2003
WO 9967263 A	29-12-1999	AT 253586 T	15-11-2003
		AU 4613999 A	10-01-2000
		DE 69912606 D1	11-12-2003
		EP 1090020 A1	11-04-2001
		JP 2002518510 T	25-06-2002

365
362

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-070607- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 17:02:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 364

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación 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 identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 11 JUL. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20

363

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 366

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	7 70607
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/000217
	Fecha inicio fase nacional	14/08/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3898
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 24 SET. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11