



SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 20043004 00000003 Folios: 102
Fecha: 2000-06-13 17:04:26
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New york

Dirección

235 East 42nd Street, New York,

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

SIMON JOHN MANTELL, SANDRA MARINA MONAGHAN.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE PURINA.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

UK

(32) Fecha

Junio 15, 1999

(31) No. Solicitud

9913932.1

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/52

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Protocolo No. 14.575

☒

Recibo de la tasa respectiva

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud

☒

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple

☒

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms

☐

Otros Documentos SUSTITUCION

☒

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

FIRMA





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 00043684 00000000

Folios: 102

Fecha (AMD): 2000-05-13 17:04:26

Tramite : 002 PATENTES 2 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800170090-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,070
FECHA : MAYO 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	596715	16,450,000.00

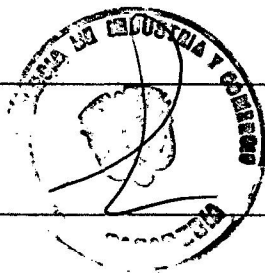
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	90005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL :	600,000.00

SON: CIENTOSES COMO MIL PESOS

ENCABE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, PISO 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

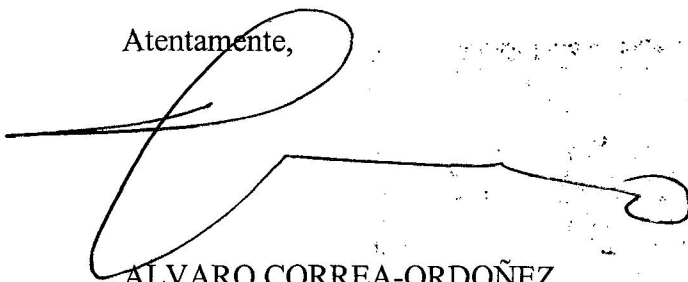
E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada : DERIVADOS DE PURINA
Solicitante : PFIZER INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Santa Fe de Bogotá.
D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de
apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar
que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor
CARLOS R. OLARTE identificado con la Cédula de Ciudadanía número
79.782.747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74.295.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



ALVARO CORREA-ORDOÑEZ

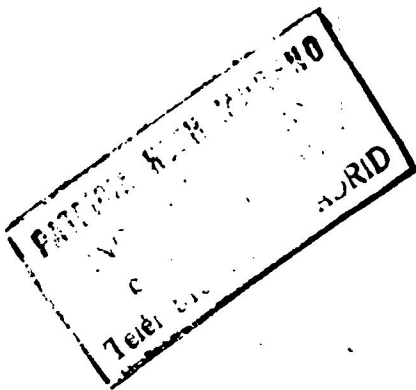
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T. P. No. 20.281

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció Adriano
Correa Saldaña
Quien exhibió la C.C. No. 091147366
expedida en D.F. T.P. 2078
y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a M. A. U. S. B.
01 FEB 2000
Santafé de Bogotá D.C.
Firma del Declarante 
Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE



OFICINA DE PATENTES

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

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

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

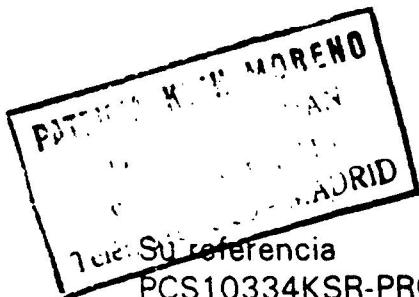
De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc. P.L.C. o PLC.

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

Firmado: Andrew Gersey

Fecha: 15 febrero 2000

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria



6
X

15 junio 1999

9913932.1

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77

Ley de Patentes 1977

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

Notas

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

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

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

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

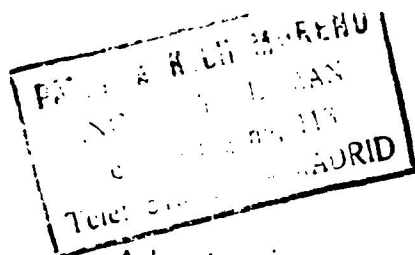
País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

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

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

Apellidos
Nombres



7

Advertencia

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

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

Dirección

**RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

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

País **REINO UNIDO**

Número ADP
(si es preciso) **6892673001**

-- Segundo solicitante (en su caso).

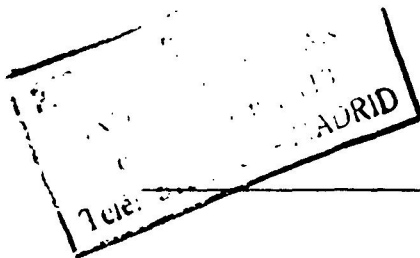
2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

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

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

Apellidos
Nombres



8

7

2f En todos los casos sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:

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

3 Dirección para detalles de servicio.

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

Yes ☒ No ☐ → Ir a 3b

↓

Sírvanse indicar los
detalles siguientes.

Nombre del agente
K S RUDDOCK

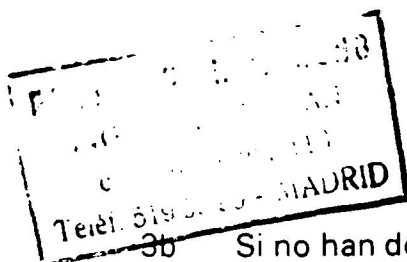
Dirección del agente.

**PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT**

Código postal **CT13 9NJ**
Número de ADP del Agente **6296446001**

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

Sírvanse marcar la casilla correcta.



9

P

3b Si no han designado a un agente sírvanse indicar un nombre y una dirección en el Reino Unido para que se les pueda enviar la correspondencia:

Apellido
Dirección
Código postal
Número ADP (si es conocido)

Número de teléfono de día (si está disponible)

3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

4 Número de referencia

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

PCS10334KSR-PROV

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

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

Si No X → Ir a 6

↓

Sírvanse indicar los
detalles a continuación.

Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

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

15(4) Divisoria 8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

DECLARACIÓN DE PRIORIDAD
6
6

Declaración de prioridad

Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes anteriores, sírvanse indicar:

País de presentación	Número de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)

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

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

7 Declaración de Invención

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

Sírvanse marcar la casilla correcta.

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

La contestación debe ser "No", si:

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

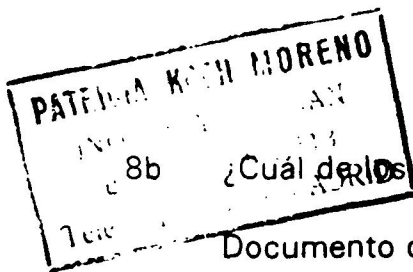
8 Lista de comprobación

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

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

Reivindicación(s)	Descripción 18
Resumen	Dibujo(s)

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



11

7

¿Cual de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

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

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

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

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

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

9 Solicitud.

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

Firma ilegible _____ Fecha 15/06/99
K S RUDDOCK (día, mes, año)

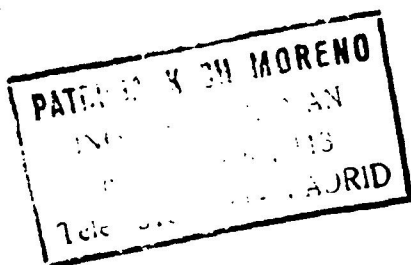
9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes
1.990) deberá firmar esta solicitud.

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

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

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

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



12

φ

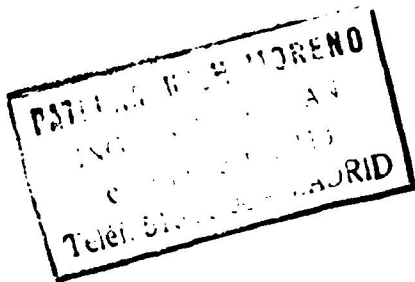
PCS10334AKSR-PROV -1-
GB 9913932.1 solicitada el 15 de junio de 1999

DERIVADOS DE PURINA

Esta invención se refiere a derivados de purina. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de 9-(tetrahidro-2-furanil)-9H-purina-2-carboxamida y a procedimientos para la preparación de tales derivados, los intermedios usados en su preparación, las composiciones que los contienen y sus usos.

Estos derivados son agonistas funcionales y selectivos del receptor humano A2a de la adenosina y se pueden usar como agentes antiinflamatorios en el tratamiento, entre otros, de enfermedades del tracto respiratorio.

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



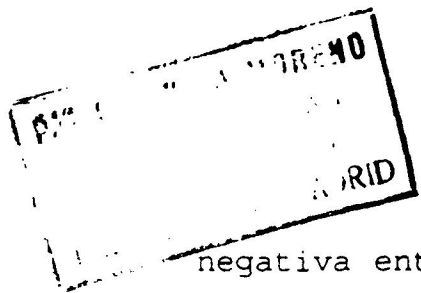
3

L

-2-

los neutrófilos activados desempeñan la síntesis de novo y liberan productos derivados del ácido araquidónico como leucotrieno B₄ (LTB₄). El LTB₄ es un potente quimioatrayente que agrupa más neutrófilos en el foco inflamatorio, mientras
5 que la liberación de O₂ y HNE afectan de modo adverso a la matriz extracelular pulmonar. El subtipo de receptor A2 que interviene en muchas de estas respuestas (liberación de O₂ y LTB₄/HNE y adhesión celular) se ha denominado A2a. El subtipo A2 (A2a y A2b) que interviene en el resto de efectos está aún
10 por determinar.

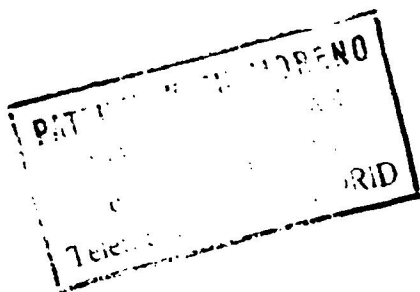
Se considera que la actividad agonista selectiva en el receptor A2a ofrece mayor beneficio terapéutico que el uso de agonistas de receptor de adenosina no selectivos debido a que la interacción con otros subtipos está asociada a
15 efectos perjudiciales en el pulmón en estudios de tejidos humanos y de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



negativa entre los receptores de isoprenalina y adenosina, acoplados negativamente a la adenilato ciclasa. La desgranulación de las células cebadas humanas se promueve mediante la activación de los receptores A2b de la adenosina, así pues, también es ventajosa la selectividad sobre el receptor A2b.

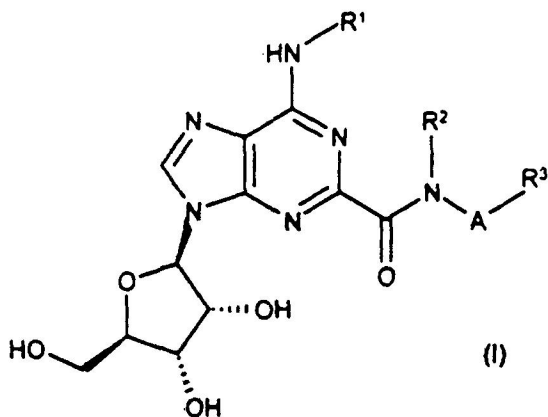
Los presentes derivados de purina son agonistas selectivos del receptor A2a que pueden inhibir la función de los neutrófilos. Estos se pueden usar como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, como por ejemplo el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema y rinitis. Los presentes compuestos también son eficaces en el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica cicatrización de heridas y trastornos psicóticos.

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



- 4 -

5



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,
en la que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 ó
10 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de
fenilo y naftilo;

R² es H o alquilo C₁-C₆;

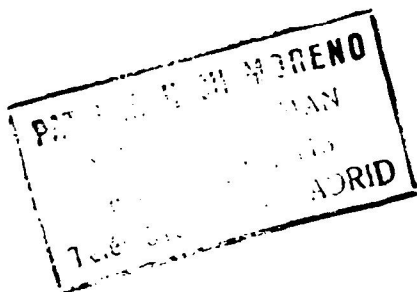
A es alquileno C₁-C₆; y

R³ es fenilo, naftilo, cicloalquilo C₃-C₈, azetidínilo,
15 pirrolidinilo, piperidinilo, amino, -NH(alquilo C₁-C₆ o
-N(alquilo C₁-C₆)₂, estando dichos fenilo, naftilo,
cicloalquilo C₃-C₈, azetidínilo, pirrolidinilo y piperidinilo
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
seleccionados cada uno independientemente de alquilo C₁-C₆,
20 alcoxi C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), halo o ciano:

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

25

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos



16
#

-5-

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

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

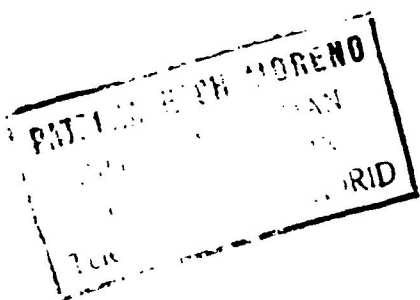
10 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc y dietanolamina.

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

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

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

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



171
5

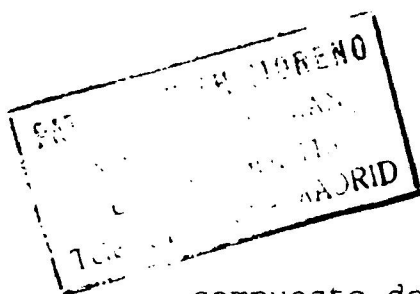
-6-

misimos.

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

Un ejemplo particularmente preferido de un compuesto de fórmula (I) es 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2- 20 carboxamida (como se describe en la sección de Ejemplos más adelante), junto con sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando procedimientos convencionales como el siguiente procedimiento ilustrativo en el que, a no ser que se indique de otro modo, 25 R¹, R², R³ y A son como se han definido antes para un

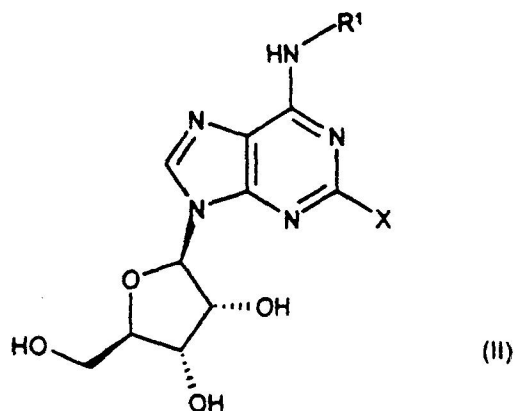


181
7

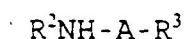
-7-

compuesto de fórmula (I).

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por una reacción de un compuesto de fórmula:



en la que X es bromo, yodo, $-\text{Sn}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{12})_3$ o $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$, preferiblemente, yodo, con un compuesto de fórmula:



(III)

15 en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de acoplamiento adecuado. Con preferencia, el catalizador es un catalizador de paladio(II), más preferiblemente complejo 1:1 de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) con
20 diclorometano.

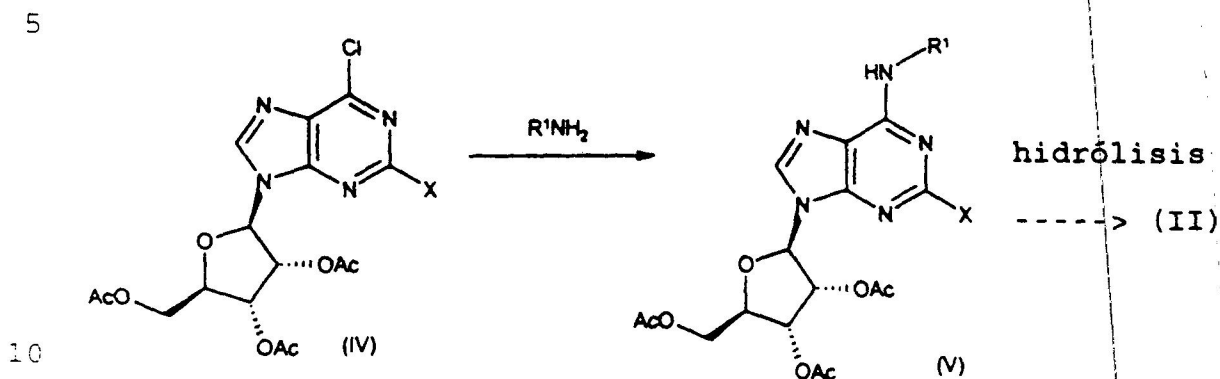
En un procedimiento típico, la reacción se lleva a cabo en un recipiente herméticamente cerrado en presencia de monóxido de carbono a una presión elevada, por ejemplo, a aproximadamente 345 kPa, a una temperatura elevada, por
25 ejemplo, de aproximadamente 60°C y en un disolvente adecuado,

-8-

por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1

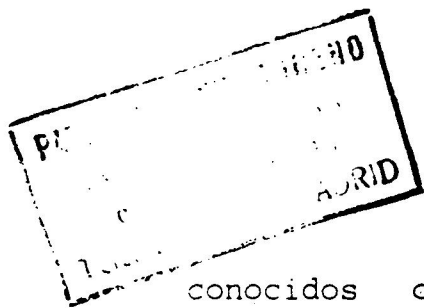


en la que X es como se ha definido antes para un compuesto de fórmula (II) y "Ac" es acetilo.

15 En un procedimiento típico, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con una amina de fórmula $R'NH_2$ en presencia de un aceptor de ácidos adecuado, por ejemplo, trietilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura elevada si fuera necesario.

20 El producto de fórmula (V) obtenido se puede hidrólizar a un compuesto de fórmula (II) por un procedimiento convencional tal como usando una base inorgánica adecuada, por ejemplo carbonato sódico y en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol acuoso.

25 Los intermedios de fórmulas (III) y (IV) son compuestos



-9-

conocidos o se pueden preparar por procedimientos convencionales.

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de los nuevos materiales de partida que se usan en los
5 procedimientos anteriores son convencionales y los reactivos y las condiciones de reacción apropiados para su realización o preparación, así como los procedimientos para el aislamiento de los productos deseados serán bien conocidos por los técnicos en la materia con referencia a los
10 antecedentes bibliográficos y los ejemplos y preparaciones de la presente memoria.

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

Las propiedades antiinflamatorias de los compuestos de fórmula (I) se demuestran por su capacidad para inhibir la
20 función de los neutrófilos, que indica actividad agonista del receptor A2a. Esto se evalúa determinando el perfil de compuesto en un ensayo en el que se midió la producción de superóxido por parte de neutrófilos activados por fMLP. Los neutrófilos se aislaron de sangre humana periférica usando
25 sedimentación en dextrano, seguida por centrifugación a



-10-

través de una solución Ficoll-Hypaque. Se separaron todos los eritrocitos contaminantes en el sedimento de granulocitos por lisis con agua destilada enfriada en hielo. La producción de superóxido por parte de los neutrófilos se indujo por fMLP en presencia de una concentración de cebado de citocalasina B. Se incluyó adenosina desaminasa en el ensayo para eliminar toda la adenosina producida por vía endógena que pudiera suprimir la producción de superóxido. Se controló mediante colorimetría el efecto del compuesto sobre la respuesta inducida por fMLP a partir de la reducción de citocromo C en el tampón de ensayo. La potencia de los compuestos se valoró por la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}), si se compara con la respuesta del control a fMLP.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos, aunque por lo general se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y a la práctica farmacéutica convencional.

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

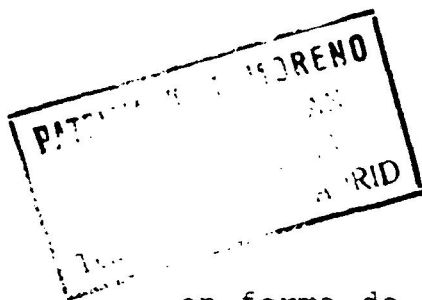
Tales comprimidos pueden contener excipientes como

PREPARED BY MORENO
CAN
A RID

celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina, disgregantes como almidón (y preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico, 5 croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden incluir agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido 10 esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o un 15 polietilenglicol de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos, con agentes de emulsión y/o de suspensión y con diluyentes como agua, etanol, 20 propilenglicol o glicerol, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar además por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o 25 se pueden administrar por técnicas de infusión. Se usan mejor



-12-

23
f

en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Si fuera necesario, las soluciones acuosas se tamponarán de forma
5 adecuada (preferiblemente hasta pH de 3 a 9). La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas bien conocidas por los técnicos en la materia.

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

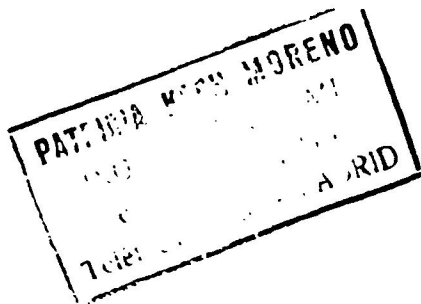
Así, los comprimidos o cápsulas del compuesto de fórmula
15 (I) pueden contener de 5 a 500 mg de compuesto activo para la administración única o de dos o más a la vez, según sea lo más adecuado. El médico encargado determinará en cualquier caso la dosificación real que será la más adecuada para un paciente particular y variará con la edad, peso y respuesta
20 del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplos del caso medio. Por supuesto, pueden existir casos en los que sean más adecuados intervalos de dosificación mayores o menores y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar

-13-

además por vía intranasal o por inhalación y se liberarán convenientemente en forma de una presentación de inhalador de polvo seco o de un pulverizador de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134ATM) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EATM), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para liberar una dosis medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Para usar en un inhalador o insuflador, se pueden formular cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, en gelatina) que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol o de polvo seco se disponen preferiblemente de modo que cada dosis medida o "aplicación" contenga de 20 a 4000 μg de un compuesto de fórmula (I) que se administra al paciente. La dosis diaria total con un



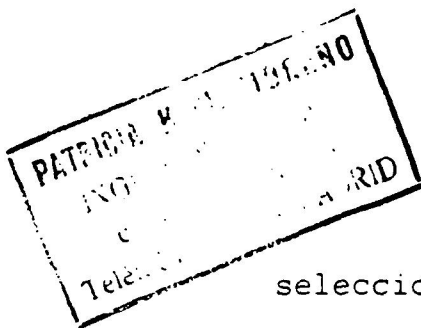
26

27

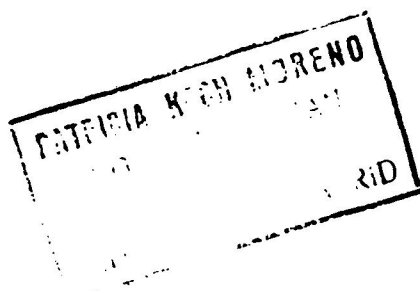
-15-

Así, la invención proporciona:-

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



- selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema y rinitis;
- 5
- (ix) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina,
- 10 hipertensión, apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, la cicatrización de heridas o un trastorno psicótico;
- (x) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista del receptor
- 15 A2a, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,
- 20 incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 25 (xii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,



28
28

-17-

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

(xiii) un procedimiento como en (xii), en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema y rinitis;

(xiv) un procedimiento de tratamiento de un mamífero incluyendo un ser humano, para tratar el choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, cicatrización de heridas o un trastorno psicótico, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo; y

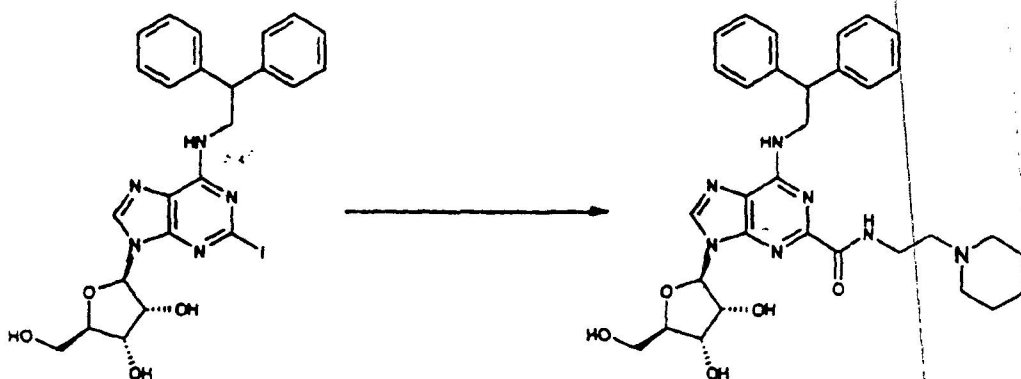
(xv) cualquier nuevo intermedio descrito en la presente memoria.

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

EJEMPLO 1

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-

furanil]-6-[(2,2-difeniletil) amino]-N-[2-(1-piperidinil)-etil]-9H-purina-2-carboxamida



Se calentó a 60°C, en atmósfera de monóxido de carbono a 345 kPa en un recipiente herméticamente cerrado durante 24 horas una solución de (2R,3R,4S,5R)-2-[6-[(2,2-difeniletil) amino]-2-yodo-9H-purin-9-yl]-5'-hidroximetil tetrahidro-3,4-furanodiol (5 g, 8,7 mmol; véase la Preparación 2), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II), complejo 1:1 con diclorometano (0,7 g, 0,9 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (3,4 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml). La mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho del coadyuvante de filtrado Arbocel™ y el filtrado se diluyó con tetrahidrofurano (150 ml) y acetato de etilo (400 ml). La solución resultante se lavó con agua (3 x 300 ml) y la fase orgánica se extrajo con solución acuosa 2M de ácido clorhídrico (50 ml). La fase acuosa ácida se lavó con acetato de etilo (20 ml) y luego se basificó hasta un pH mayor que 7 mediante la adición de solución de amoníaco acuoso 0,88. Se añadió acetato de etilo

-19-

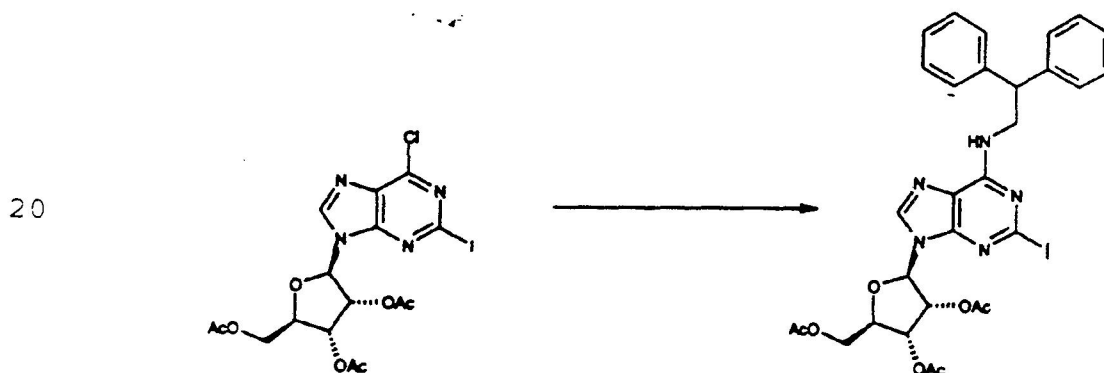
100 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, tiempo después del cual se formó un sólido blanco. Este sólido se filtró, se lavó secuencialmente con agua y acetato de etilo y se secó a 70°C a presión reducida proporcionando el
5 compuesto del título como un sólido blanco (2,8 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,49 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,20-7,35 (10H, m), 5,97 (1H, d), 5,85 (1H, s ancho), 4,70 (1H, s ancho), 4,60 (1H, t), 4,20-4,40 (3H, m), 3,96-4,08 (2H, q), 3,40-3,53 (2H, m), 2,50 (2H, t), 2,30-2,40 (4H, s ancho),
10 1,50-1,70 (3H, s ancho), 1,03-1,41 (3H, m ancho).

Las siguientes Preparaciones describen la preparación de ciertos intermedios usados en el Ejemplo anterior.

PREPARACIÓN 1

Acetato de (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-
15 [(acetiloxi)metil]-5-{6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-tetrahidro-3-furanilo



"Ac es acetilo)

25 Se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de

-20-

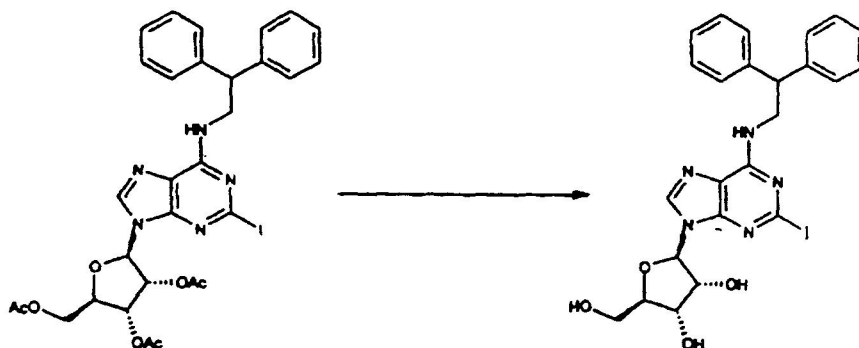
nitrógeno y durante 24 horas, seguido por un calentamiento a reflujo durante 90 minutos, una mezcla de acetato de (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-cloro-2-yodo-9H-purin-9-il)-tetrahidro-3-furanilo (J. Med. Chem., 5 35, 248, (1992) (15,2 g, 28,2 mmol), 2,2-difeniletilamina (6,1 g, 30,9 mmol), trietilamina (11,4 g, 112,8 mmol) en acetonitrilo (200 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (500 ml) y la solución se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se 10 separó y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido (18,8 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7.70 (1H, s), 7.20-7.39 (10H, m), 6.11 (1H, d), 5.75 (2H, t), 5.61 (1H, m), 4.20-4.48 (6H, m), 15 2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.09 (3H, s).

PREPARACIÓN 2

(2R,3R,4S,5R)-2-{6[(2,2-difeniletil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahidro-3,4-furanodiol

20



25

S

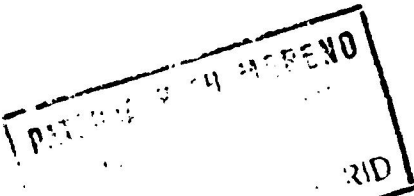
-21-

Se disolvió en una mezcla 10:1, en volumen, de metanol:agua (88 ml) acetato de (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{6-[(2,2-difeniletíl)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-tetrahidro-3-furanilo (1,7 g, 2,43 mmol) (véase la Preparación 1). Se añadió carbonato sódico sólido (1,5 g, 14,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de eliminar el metanol por evaporación a presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,4 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,58 (1H, s), 7,19-7,37 (10H, m), 5,95 (1H, d ancho), 5,69 (1H, d ancho), 5,00 (1H, q), 4,50-4,62 (1H, ancho), 4,20-4,40 (3H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 3,75 (1H, t).

Se apreciará que lo que se reivindica es lo siguiente:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;
- (ii) un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables;
- (iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos

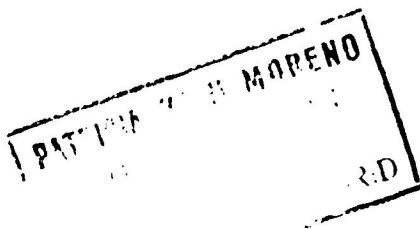


33

7

-22-

- farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para
5 usar como medicamento;
- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento que tiene actividad como agonista del receptor A2a.
- 10 (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un agente antiinflamatorio;
- (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria;
- (viii) el uso como en (vii), en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS),
20 bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema y rinitis;
- (ix) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del
25 mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento



34
L

-23-

del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, la cicatrización de heridas o un trastorno psicótico;

- 5 (x) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista del receptor A2a, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable
10 del mismo;
- (xi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con
15 una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una
20 cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o combinación farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xiii) un procedimiento como en (xii), en el que la
25 enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto



-24-

(ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema y rinitis;

(xiv) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,

5 incluyendo un ser humano, para tratar el choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, cicatrización de heridas o un trastorno psicótico, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz
10 de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(xv) cualquier nuevo intermedio descrito en la presente memoria.

7

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS
ALEMÁN
RD

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

En Madrid, a 10 MAY 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS
ALEMÁN
RD

37
K

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

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

En Madrid, a **10 MAY 2000**

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

[Handwritten signature]



The
Patent
Office



INVESTOR IN PEOPLE

CO
38

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

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

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

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

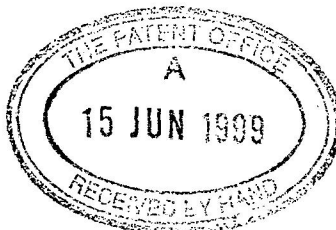
Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed *Andrew Cressy*

Dated 15 FEB 2000

39
K

For official use



16JUN99 E454932-1 D01298
P01/7700 0.00 - 9913932.1

15 JUN 1999

Your reference
PCS10334KSR-PROV

9913932.1

Notes

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

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

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

Warning

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

The
Patent
Office

Request for grant of a Patent Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of invention

PURINE DERIVATIVES

1 Please give the title of the invention

2 Applicant's details

☒ First or only applicant

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

Corporate name
PFIZER LIMITED

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

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

Surname
Forenames

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

Address
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

UK postcode CT13 9NJ
(if applicable)

Country UNITED KINGDOM
ADP number
(if known)

6892673001

Handwritten signature/initials

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

☒ **Second applicant (if any)**

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

Corporate name

Country (and State of incorporation, if appropriate)

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

Surname

Forenames

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

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3
An address for service in the United
Kingdom must be supplied.

Please mark correct box

3 Address for service details

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

Yes ☒ No ☐ ➡ go to 3b



Please give details below

Agent's name

K. S. RUDDOCK

Agent's address

PFIZER LIMITED

RAMSGATE ROAD

SANDWICH

KENT

Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP
number

6296446001

[Handwritten signature]

3b:
If you have appointed an agent,
all correspondence concerning
your application will be sent to
the agent's United Kingdom
address.

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

Name

Address

Postcode
ADP number
(if known)

Daytime telephone
number(if available)

7

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

8

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

Please mark correct box(es)

9

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

Please sign here ➡

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

7 Inventorship

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

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

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

8 Checklist

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

Continuation sheets for this Patents Form 1/77

Claim(s)

Description

Abstract

Drawing(s)

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

Priority documents (please state how many)

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

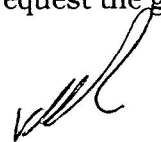
Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant (please state how many)

Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search

Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination

9 Request

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

Signed  K.S. Rudrock

Date 15/06/1999
(day month year)

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

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

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

4
b3

PURINE DERIVATIVES

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

These derivatives are selective, functional agonists of the human adenosine A2a receptor and may be used as anti-inflammatory agents in the treatment of, *inter alia*, diseases of the respiratory tract.

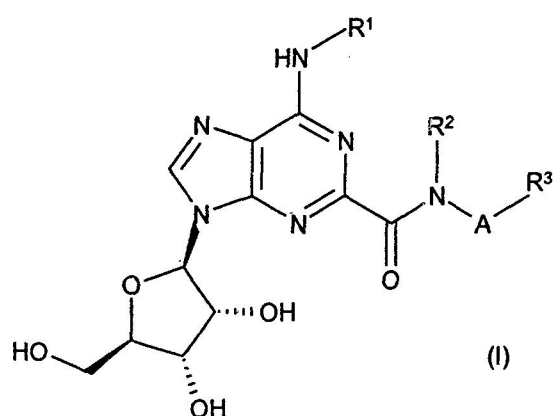
Adenosine is a ubiquitous molecule having a central role in mammalian intermediary metabolism. Independently, adenosine acts on multiple surface receptors to produce a variety of responses. Adenosine receptor classification has revealed the presence of at least four subtypes: A1, A2a, A2b and A3. Stimulation of adenosine A2 receptors on the surface of human neutrophils has been reported to potently inhibit a range of neutrophil functions. Activated neutrophils can damage lung tissue by release of reactive oxygen species, for example, superoxide anion radicals ($O_2^{\cdot -}$), and granule products, for example, human neutrophil elastase (HNE), amongst other inflammatory mediators. In addition, activated neutrophils perform both *de novo* synthesis and release of arachidonate products such as leukotriene B_4 (LTB_4). LTB_4 is a potent chemo-attractant that recruits additional neutrophils to the inflammatory focus, whereas released $O_2^{\cdot -}$ and HNE adversely affect pulmonary extracellular matrix. The A2 receptor subtype mediating many of these responses ($O_2^{\cdot -}$ and LTB_4 /HNE release and cell adhesion) is established as A2a. The A2 subtype (A2a or A2b) mediating the other effects remains to be established.

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

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

The present purine derivatives are selective A2a receptor agonists that can inhibit neutrophil function. They can be used as anti-inflammatory agents in the treatment of diseases of the respiratory tract, for example, adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema and rhinitis. They are also effective in the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, cerebral ischemia, peripheral vascular disease, wound healing and psychotic disorders.

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



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^1 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl substituted by 1 or 2 substituents each independently selected from phenyl and naphthyl; R^2 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl; A is C_1 - C_6 alkylene; and

42
17

R³ is phenyl, naphthyl, C₃-C₈ cycloalkyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, amino, -NH(C₁-C₆ alkyl) or -N(C₁-C₆ alkyl)₂, said phenyl, naphthyl, C₃-C₈ cycloalkyl, azetidiny, pyrrolidiny and piperidiny being optionally substituted by one or more substituents each independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo(C₁-C₆)alkyl, halo and cyano:

with the proviso that when R³ is N-linked, optionally substituted-azetidiny, -pyrrolidiny or -piperidiny, or is amino, -NH(C₁-C₆ alkyl) or -N(C₁-C₆ alkyl)₂, A is C₂-C₆ alkyl.

In the above definitions, halo means fluoro, chloro, bromo or iodo and alkyl and alkylene groups containing the requisite number of carbon atoms can be unbranched- or branched-chain.

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

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

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

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

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

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

A compound of the formula (I) may contain one or more additional asymmetric carbon atoms and therefore exist in two or more stereoisomeric

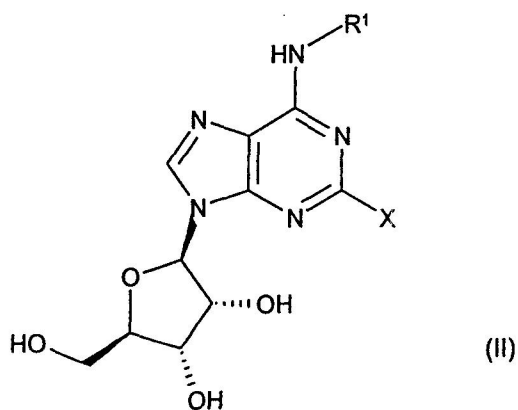
forms. The present invention includes the individual stereoisomers of the compounds of the formula (I) together with mixtures thereof.

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

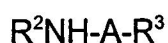
A particularly preferred example of a compound of the formula (I) is 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-2-furanyl]-6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-*N*-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-9*H*-purine-2-carboxamide (as described in the Example section hereafter), together with pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

All the compounds of the formula (I) can be prepared by reaction of a compound of the formula:



wherein X is bromo, iodo, $-\text{Sn}(\text{C}_1\text{-C}_{12} \text{ alkyl})_3$ or $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$, preferably iodo, with a compound of the formula:



5

(III)

in the presence of carbon monoxide and a suitable coupling catalyst.

Preferably, the catalyst is a palladium (II) catalyst, more preferably 1,1'-

10 bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium (II) 1:1 complex with dichloromethane.

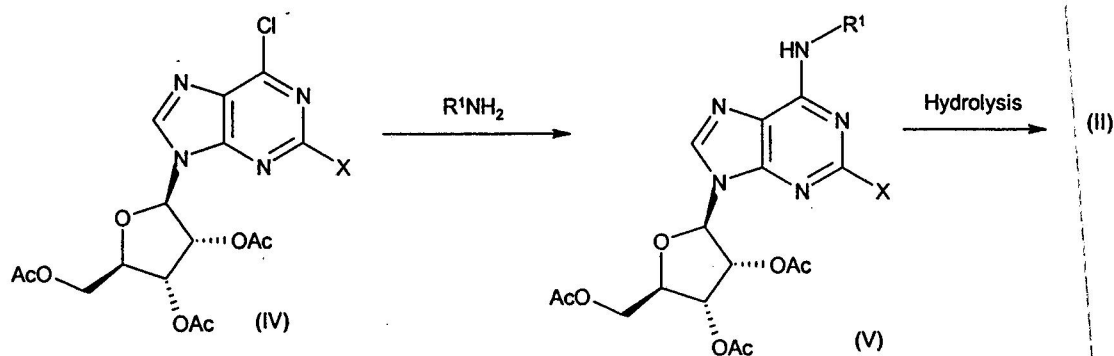
In a typical procedure the reaction is carried out in a sealed vessel in the presence of carbon monoxide at a pressure of about 345kPa (50psi), at an elevated temperature, e.g. about 60°C, and in a suitable solvent, e.g.

15 tetrahydrofuran.

The intermediates of the formula (II) can be prepared as shown in Scheme 1.

Scheme 1

20



25

wherein X is as previously defined for a compound of the formula (II) and "Ac" is acetyl.

In a typical procedure a compound of the formula (IV) is reacted with an amine of the formula R^1NH_2 in the presence of a suitable acid acceptor, e.g. triethylamine, and in a suitable solvent, e.g. acetonitrile, at an elevated temperature, as necessary. The product of the formula (V) obtained can be hydrolysed to a compound of the formula (II) by a conventional procedure such as by using a suitable base, e.g. sodium carbonate, and in a suitable solvent, e.g. aqueous methanol.

10 The intermediates of the formula (III) and (IV) are either known compounds or can be prepared by conventional procedures.

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials using in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Example and Preparations hereto.

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

The anti-inflammatory properties of the compounds of the formula (I) are demonstrated by their ability to inhibit neutrophil function which indicates A2a receptor agonist activity. This is evaluated by determining the compound profile in an assay where superoxide production was measured from neutrophils activated by fMLP. Neutrophils were isolated from human peripheral blood using dextran sedimentation followed by centrifugation through Ficoll-Hypaque solution. Any contaminating erythrocytes in the granulocyte pellet were removed by lysis with ice-cold distilled water. Superoxide production from the neutrophils was induced by fMLP in the presence of a priming concentration of

44
24

cytochalasin B. Adenosine deaminase was included in the assay to remove any endogenously produced adenosine that might suppress superoxide production. The effect of the compound on the fMLP-induced response was monitored colorimetrically from the reduction of cytochrome C within the assay buffer.

- 5 The potency of the compounds was assessed by the concentration giving 50% inhibition (IC_{50}) compared to the control response to fMLP.

The compounds of the formula (I) can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

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

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

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

- 30 The compounds of the formula (I) can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally,

- (iii) a pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- (iv) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for use as a medicament;
- (v) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament having A2a receptor agonist activity;
- (vi) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of an anti-inflammatory agent;
- (vii) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disease;
- (viii) use as in (vii) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema and rhinitis;
- (ix) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, cerebral ischemia, peripheral vascular disease, wound healing or a psychotic disorder;
- (x) a method of treatment of a mammal, including a human being, with a A2a receptor agonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (xi) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat an inflammatory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;

- (xii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a respiratory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- 5 (xiii) a method as in (xii) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema and rhinitis;
- 10 (xiv) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, cerebral ischemia, peripheral vascular disease, wound healing or a psychotic disorder including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof; and
- 15 (xv) any novel intermediate disclosed herein.

The following Example illustrates the preparation of the compounds of the formula (I):-

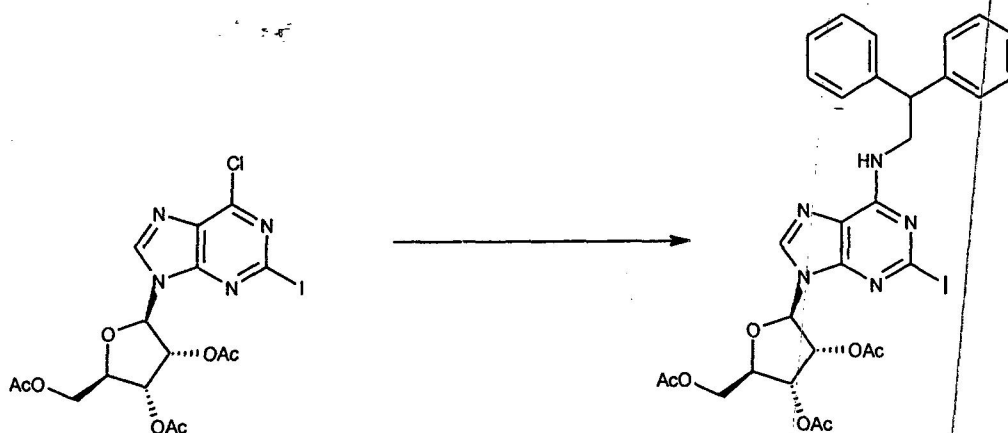
The following Preparations describe the preparation of certain intermediates used in the preceding Example.

PREPARATION 1

5

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(Acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-5-[6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-iodo-9*H*-purin-9-yl]tetrahydro-3-furanyl acetate

10



("Ac" is acetyl)

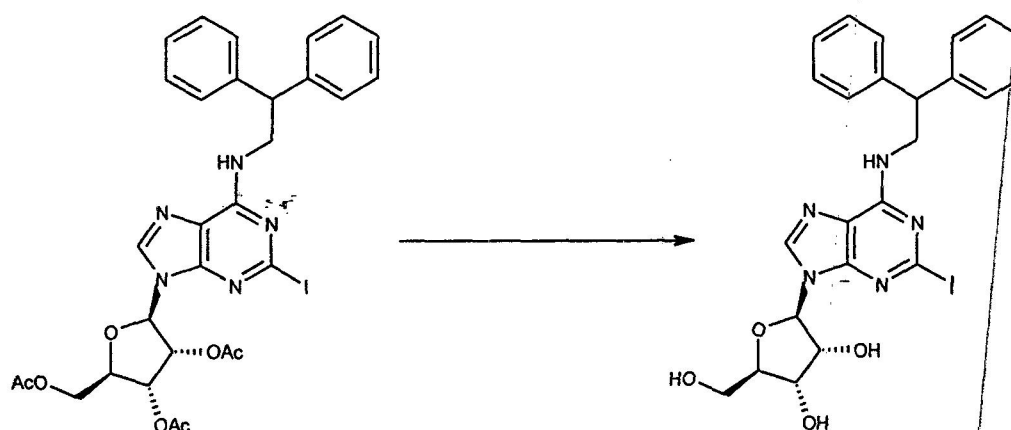
A mixture of (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-5-[6-chloro-2-iodo-9*H*-purin-9-yl]tetrahydro-3-furanyl acetate (J. Med. Chem., 35, 248, 1992) (15.2g, 28.2 mmol), 2,2-diphenylethylamine (6.1g, 30.9mmol) and triethylamine (11.4g, 112.8mmol) in acetonitrile (200ml) was stirred at room temperature, under a nitrogen atmosphere, for 24 hours, followed by heating under reflux for 90 minutes. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in dichloromethane (500ml) and the solution washed with water (200ml). The organic phase was separated and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound as a pale yellow foam (18.8g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.70 (1H, s), 7.20-7.39 (10H, m), 6.11 (1H, d), 5.75 (2H, t), 5.61 (1H, m), 4.20-4.48 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.09 (3H, s).

PREPARATION 2

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-2-iodo-9H-purin-9-yl}-5-(hydroxymethyl)tetrahydro-3,4-furandiol

5



(2R,3R,4R,5R)-4-(acetyloxy)-2-[(acetyloxy)methyl]-5-{6-[(2,2-diphenylethyl)amino]-2-iodo-9H-purin-9-yl}tetrahydro-3-furanyl acetate (1.7g, 2.43mmol) (see Preparation 1) was dissolved in a 10:1, by volume, mixture of methanol : water (88ml). Solid sodium carbonate (1.5g, 14.1mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 90 minutes before removing the methanol under reduced pressure. The residual aqueous solution was diluted with water (50ml) and extracted with ethyl acetate (150ml). The ethyl acetate phase was washed sequentially with water and brine, dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound as a white solid (1.4g).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.58 (1H, s), 7.19-7.37 (10H, m), 5.95 (1H, br d), 5.69 (1H, br d), 5.00 (1H, q), 4.50-4.62 (1H, br), 4.20-4.40 (3H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 3.75 (1H, t).

A

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

- (i) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- 5 (ii) a process for the preparation of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof;
- (iii) a pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier;
- 10 (iv) a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for use as a medicament;
- (v) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament having A2a receptor agonist activity;
- 15 (vi) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of an anti-inflammatory agent;
- (vii) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a
- 20 medicament for the treatment of a respiratory disease;
- (viii) use as in (vii) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema and rhinitis;
- 25 (ix) the use of a compound of the formula (I) or of a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, cerebral ischemia, peripheral vascular disease, wound healing or a psychotic disorder;
- 30 (x) a method of treatment of a mammal, including a human being, with a A2a receptor agonist including treating said mammal with an effective

amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;

- (xi) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat an inflammatory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (xii) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat a respiratory disease including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof;
- (xiii) a method as in (xii) where the disease is selected from the group consisting of adult respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema and rhinitis;
- (xiv) a method of treatment of a mammal, including a human being, to treat septic shock, male erectile dysfunction, hypertension, stroke, cerebral ischemia, peripheral vascular disease, wound healing or a psychotic disorder including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I) or with a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof; and
- (xv) any novel intermediate disclosed herein.

DERIVADOS DE PURINA

Esta invención se refiere a derivados de purina. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de 9-(tetrahidro-2-furanil)-9H-purina-2-carboxamida y a procedimientos para la preparación de tales derivados, los intermedios usados en su preparación, las composiciones que los contienen y sus usos.

Estos derivados son agonistas funcionales y selectivos del receptor humano A2a de la adenosina y se pueden usar como agentes antiinflamatorios en el tratamiento, entre otros, de enfermedades del tracto respiratorio.

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

51
25

-2-

los neutrófilos activados desempeñan la síntesis *de novo* y liberan productos derivados del ácido araquidónico como leucotrieno B₄ (LTB₄). El LTB₄ es un potente quimioatrayente que agrupa más neutrófilos en el foco inflamatorio, mientras
5 que la liberación de O₂⁻ y HNE afectan de modo adverso a la matriz extracelular pulmonar. El subtipo de receptor A2 que interviene en muchas de estas respuestas (liberación de O₂⁻ y LTB₄/HNE y adhesión celular) se ha denominado A2a. El subtipo A2 (A2a y A2b) que interviene en el resto de efectos está aún
10 por determinar.

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

negativa entre los receptores de isoprenalina y adenosina, acoplados negativamente a la adenilato ciclasa. La desgranulación de las células cebadas humanas se promueve mediante la activación de los receptores A2b de la adenosina, así pues, también es ventajosa la selectividad sobre el receptor A2b.

Los autores de la presente invención han descubierto ahora sorprendentemente que los presentes derivados de purina inhiben la función de los neutrófilos y son agonistas selectivos del receptor A2a de la adenosina. Estos también pueden tener actividad como antagonistas en el receptor A3 de la adenosina. Los presentes compuestos se pueden usar para tratar cualquier enfermedad para la que esté indicado un agonista del receptor A2a de la adenosina. Estos se pueden usar para tratar una enfermedad en la que esté implicado el daño a tejidos inducido por leucocitos (por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos). Estos son útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio como el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis. Los presentes compuestos también se pueden usar en el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión,

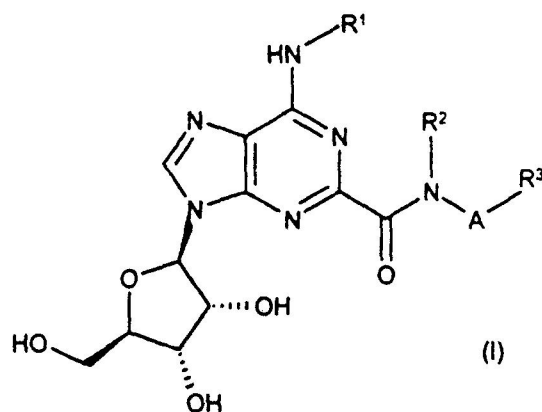
53
25

-4-

apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular
periférica, lesión por reperfusión postisquemia, diabetes,
artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis,
dermatitis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa,
5 enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino,
gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a
Helicobacter pylori, lesión en el tracto gastrointestinal
inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un
trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas.

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

15



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

25 R² es H o alquilo C₁-C₆;

A es alquilenos C_1-C_6 ;

- R^3 es (i) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-COOR^4$, $-CN$, $-CONR^4R^4$, cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo o naftilo, estando dichos cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6 , fenilo, (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), R^4R^4N (alquilo C_1-C_6), halo(alquilo C_1-C_6), fluoro(alcoxi C_1-C_6), alcanóilo C_2-C_3 , halo, $-OR^4$, ciano, $-COOR^4$, cicloalquilo C_3-C_8 , $-S(O)_mR^5$, $-NR^4R^4$, $-SO_2NR^4R^4$, $-CONR^4R^4$, $-NR^4COR^5$ o $-NR^4SO_2R^5$,
o (ii) cuando A es alquilenos C_2-C_6 , $-NR^4R^4$, $-OR^4$, $-OCOR^5$,
10 $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^4R^4$ o $-NR^4COR^5$,
o (iii) un heterociclo mono o bicíclico con el anillo de 4 a 11 miembros unido por un C que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre en el anillo, estando
15 opcionalmente sustituido en el C con oxo, (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), R^6R^6N (alquilo C_1-C_6), halo(alquilo C_1-C_6), fluoro(alcoxi C_1-C_6), fluoro(alcanóilo C_2-C_3), halo, ciano, $-OR^6$, R^7 , $-COR^6$, $-NR^6R^6$, $-COOR^6$, $-S(O)_mR^7$, $-SO_2NR^6R^6$, $-CONR^6R^6$, $-NR^6SO_2R^7$ o $-NR^6COR^7$ y opcionalmente sustituido en el N con
20 (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), R^6R^6N (alquilo C_2-C_6), halo(alquilo C_1-C_6), fluoro(alcanóilo C_2-C_3), R^7 , $-COR^6$, $-COOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^6R^6$ o $-CONR^6R^6$,
o (iv) cuando A es alquilenos C_2-C_6 , azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo
25 o morfolinilo unido por el N, estando cada uno opcionalmente

que contienen el número necesario de átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada. El heterociclo como se define anteriormente en R³, parte (iii), antes, puede ser aromático o total o parcialmente saturado. La expresión

5 "unido por el C" usada en las definiciones de R³ y "het" significa que el grupo está unido al átomo adyacente por medio de un átomo de C. La expresión "unido por el N" usada en la definición de R³ significa que el grupo está unido al átomo adyacente por un átomo de nitrógeno. Ejemplos de

10 alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alcanóilo incluyen acetilo y propanoílo. Ejemplos de alquilenos incluyen

15 metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno y 1,2-propileno. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Heterociclos preferidos incluidos en la definición de "heterociclo" para R³ (iii) son pirrolilo, imidazolilo,

20 triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo y quinoxalinilo, junto con las versiones

25 parcial o totalmente saturadas de los mismos como

60
5

Con preferencia, A es metileno, etileno o propileno.

Con preferencia, A es metileno, 1,2-etileno o 1,3-propileno.

Con preferencia, A es 1,2-etileno.

- 5 Con preferencia, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido como se ha definido antes para esta definición para un compuesto de fórmula (I).

Con preferencia, R^3 es fenilo.

- 10 Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es -N- R^4R^4 .

Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es -N- R^4R^4 , siendo R^4 alquilo C_1-C_6 .

Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es -N- $(CH_3)_2$.

- 15 Con preferencia, R^3 es un heterociclo monocíclico con anillo de 5 a 7 miembros unido por el C, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, opcionalmente sustituido como se ha definido antes para esta definición.
- 20 para un compuesto de fórmula (I).

Con preferencia, R^3 es un heterociclo aromático monocíclico con anillo de 5 ó 6 miembros unido por el C, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre,

25 opcionalmente sustituido como se ha definido antes para esta

61
27

-12-

definición para un compuesto de fórmula (I).

Con preferencia, R^3 es un heterociclo aromático monocíclico con anillo de 5 ó 6 miembros unido por el C, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido
5 como se ha definido antes para esta definición para un compuesto de fórmula (I).

Con preferencia, R^3 es piridinilo unido por el C opcionalmente sustituido con $-OR^6$, R^7 , (alcoxi C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), R^6R^6N (alquilo C_1-C_6) o $-NR^6R^6$.

10 Con preferencia, R^3 es 2-piridinilo.

Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo unido por el N, estando cada uno opcionalmente sustituido en el C como se ha definido antes para esta definición para un compuesto de
15 fórmula (I).

Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo unido por el N, cada uno opcionalmente sustituido en el C con alquilo C_1-C_6 o $-OR^4$.

20 Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

Con preferencia, cuando A es alquileno C_2-C_6 , R^3 es piperidin-1-ilo.

25 Con preferencia, $-A-R^3$ es fenetilo, 2-

63
62

furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(2-piridinil)etil]-
9H-purina-2-carboxamida; y

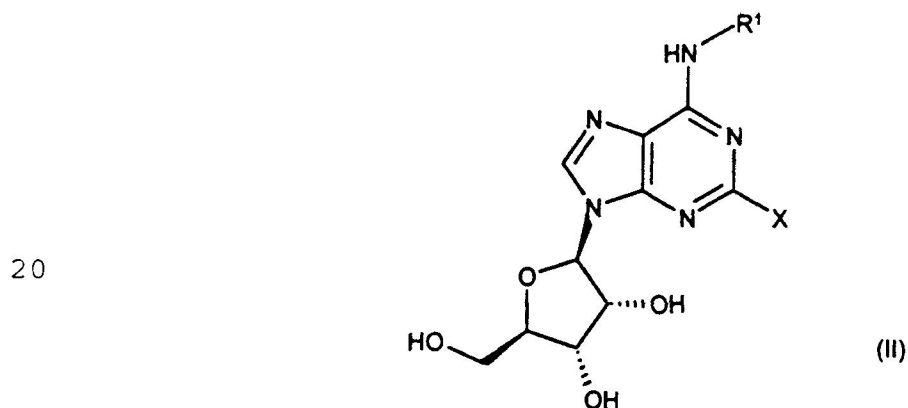
9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-
furanil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-

5 9H-purina-2-carboxamida:

junto con las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables
de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando
procedimientos convencionales como los siguientes
10 procedimientos ilustrativos en los que, a no ser que se
indique de otro modo, R¹, R², R³ y A son como se han definido
antes para un compuesto de fórmula (I).

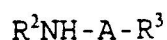
1. Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden
preparar por una reacción de aminocarbonilación de un
15 compuesto de fórmula:



en la que X es un grupo saliente adecuado como bromo, yodo,
-Sn(alquilo C₁-C₁₂)₃ o CF₃SO₂O-, preferiblemente, yodo, con un
25 compuesto de fórmula:

64
63

-15-



(III)

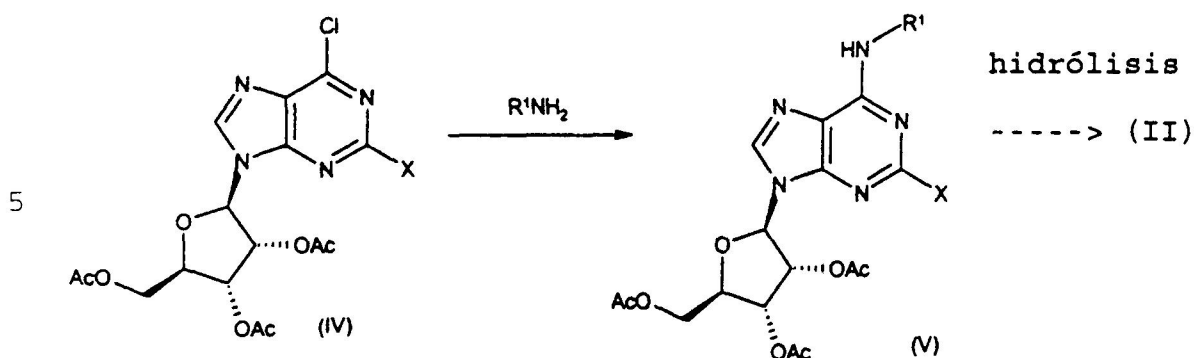
en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de acoplamiento adecuado. Con preferencia, el catalizador es un catalizador de paladio(II), más preferiblemente 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (opcionalmente como complejo 1:1 con diclorometano). Como alternativa, se puede usar acetato de paladio(II) en presencia de un ligando adecuado tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 10 trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R), (S) o el racemato correspondiente.

En un procedimiento típico, la reacción se lleva a cabo en un recipiente herméticamente cerrado en presencia de 15 monóxido de carbono a una presión elevada, por ejemplo, a aproximadamente 345 kPa, a una temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 60°C y en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol o etanol. Opcionalmente, puede estar presente una base orgánica 20 adecuada tal como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina.

Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1.

65
#

Esquema 1



en la que X es como se ha definido antes para un compuesto
10 de fórmula (II) y "Ac" es acetilo.

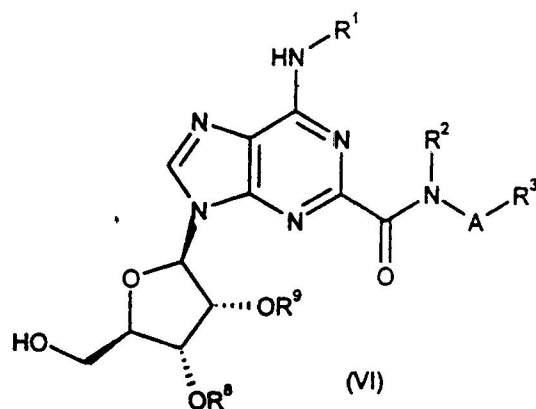
En un procedimiento típico, se hace reaccionar un
compuesto de fórmula (IV) con una amina de fórmula $R'NH_2$, en
presencia de un aceptor de ácidos adecuado, por ejemplo,
triethylamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo,
15 acetonitrilo, a una temperatura elevada si fuera necesario.
El producto de fórmula (V) obtenido se puede desproteger por
hidrólisis, proporcionando un compuesto de fórmula (II) por
un procedimiento convencional tal como usando una base
inorgánica adecuada, por ejemplo carbonato sódico, hidróxido
20 sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato
sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio y en un
disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol,
isopropanol, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano,
dimetilformamida, acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona,
25 opcionalmente en condiciones acuosas, a una temperatura desde

66
4
B

0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo, a temperatura ambiente. Como alternativa, la desprotección se puede llevar a cabo usando una base de amina adecuada como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, amoníaco, metilamina, etilamina o dimetilamina en un disolvente adecuado como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente.

Los intermedios de fórmulas (III) y (IV) son compuestos conocidos o se pueden preparar por procedimientos convencionales.

2. Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar desprotegiendo un compuesto de fórmula:



en la que, cuando R⁸ y R⁹ se toman por separado, son grupos protectores adecuados como acetilo o benzoílo, o cuando se toman conjuntamente son un grupo protector adecuado como

alquileno C₁-C₆, por ejemplo, 1,1-dimetilmetileno.

En un procedimiento típico, cuando R⁸ y R⁹, tomados conjuntamente, son 1,1-dimetilmetileno, se trata un compuesto de fórmula (VI) con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, 5 ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético o ácido fórmico, o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, y opcionalmente en condiciones 10 acuosas. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada como la temperatura de reflujo del disolvente.

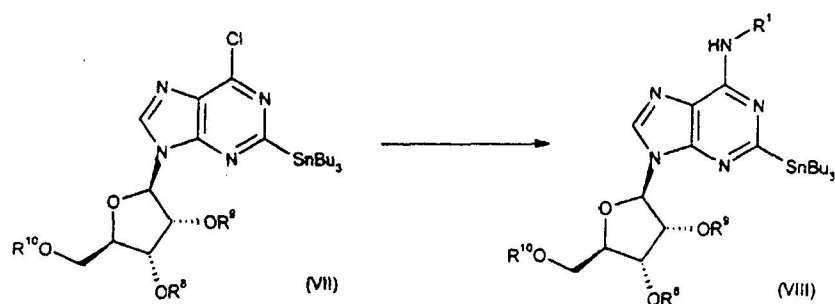
Los intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2.

67
66

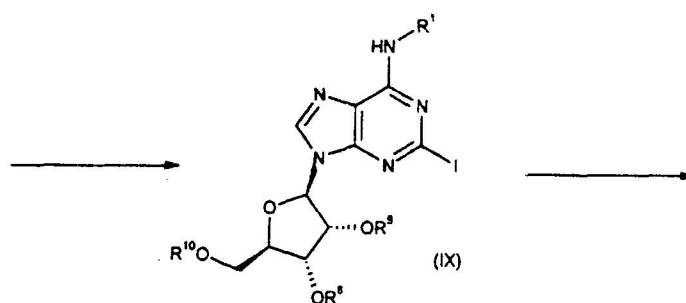
68
69

Esquema 2

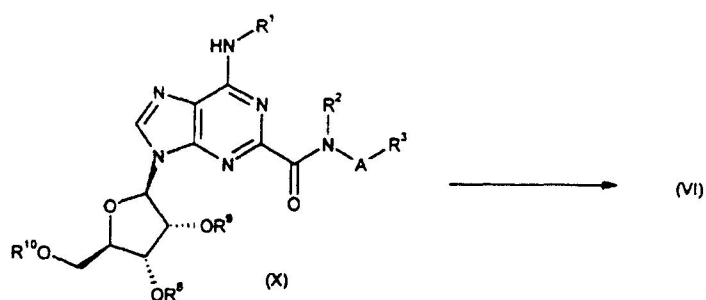
5



10



15



20

en el que R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (VI) y R^{10} es un grupo protector adecuado como trialkylsililo, por ejemplo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo.

En un procedimiento típico, se trata un compuesto de fórmula (VII) (que puede prepararse por un procedimiento convencional, por ejemplo, cuando R^8 y R^9 , tomados conjuntamente, son 1,1-dimetilmetileno y R^{10} es t-butildimetilsililo) con un compuesto de fórmula:



(XI)

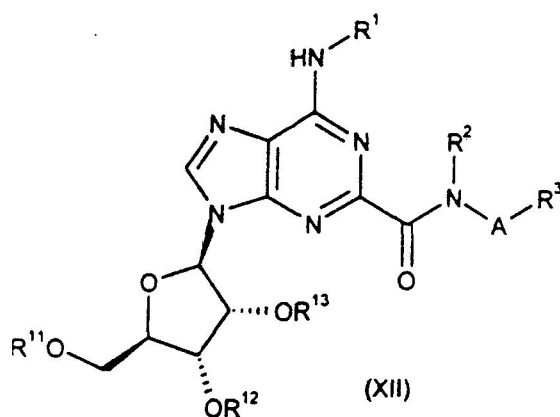
en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo o isopropanol, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácidos adicional, por ejemplo, una amina terciaria como trietilamina, N-etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura elevada como la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto de fórmula (VII) preparado se puede tratar con yodo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 50°C, proporcionando un compuesto yodado de fórmula (IX).

El compuesto de fórmula (IX) se puede convertir en una amida de fórmula (X) por aminocarbonilación en presencia de una amina de fórmula (III) y monóxido de carbono en condiciones similares a las descritas en el Procedimiento 1 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II).

La retirada selectiva del grupo R^{10} en condiciones de desprotección adecuadas proporciona entonces un compuesto de fórmula (VI). Cuando R^{10} es t-butildimetilsililo, la reacción se puede llevar a cabo usando una fuente de fluoruro adecuada como fluoruro de tetra-n-butilamonio o fluoruro de hidrógeno/piridina, y un disolvente adecuado como acetonitrilo o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

3. Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por desprotección de un compuesto de fórmula:



en la que R^{11} , R^{12} y R^{13} son grupos protectores adecuados. cuando R^{11} , R^{12} y R^{13} se toman por separado, los ejemplos incluyen acetilo o benzoílo. Como alternativa, R^{12} y R^{13} pueden tomarse conjuntamente y los ejemplos incluyen 1,1-dimetilmetileno.

Se pueden usar condiciones convencionales de desprotección y dependerán de la naturaleza de los grupos protectores a retirar. En un procedimiento típico en el que

71
70

-22-

R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno acetilo, la desprotección se puede conseguir usando condiciones similares a las descritas para la conversión de un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de fórmula (II).

5 La desprotección de un compuesto de fórmula (XII) para proporcionar un compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo también *in situ* después de la conversión de un compuesto de fórmula (XIII) en un compuesto de fórmula (XII) como se describe más adelante. Aquí, cuando cada uno de R^{11} , R^{12} y R^{13}
10 es acetilo, se prefiere el procedimiento de desprotección que usa una base inorgánica, por ejemplo, se trata la mezcla de reacción que contiene un compuesto de fórmula (XII) con solución acuosa de hidróxido sódico en 1,2-dimetoxietano a 5-20°C.

15 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XII) como se muestra en el Esquema 3.

72
A

- 23 -

Esquema 3

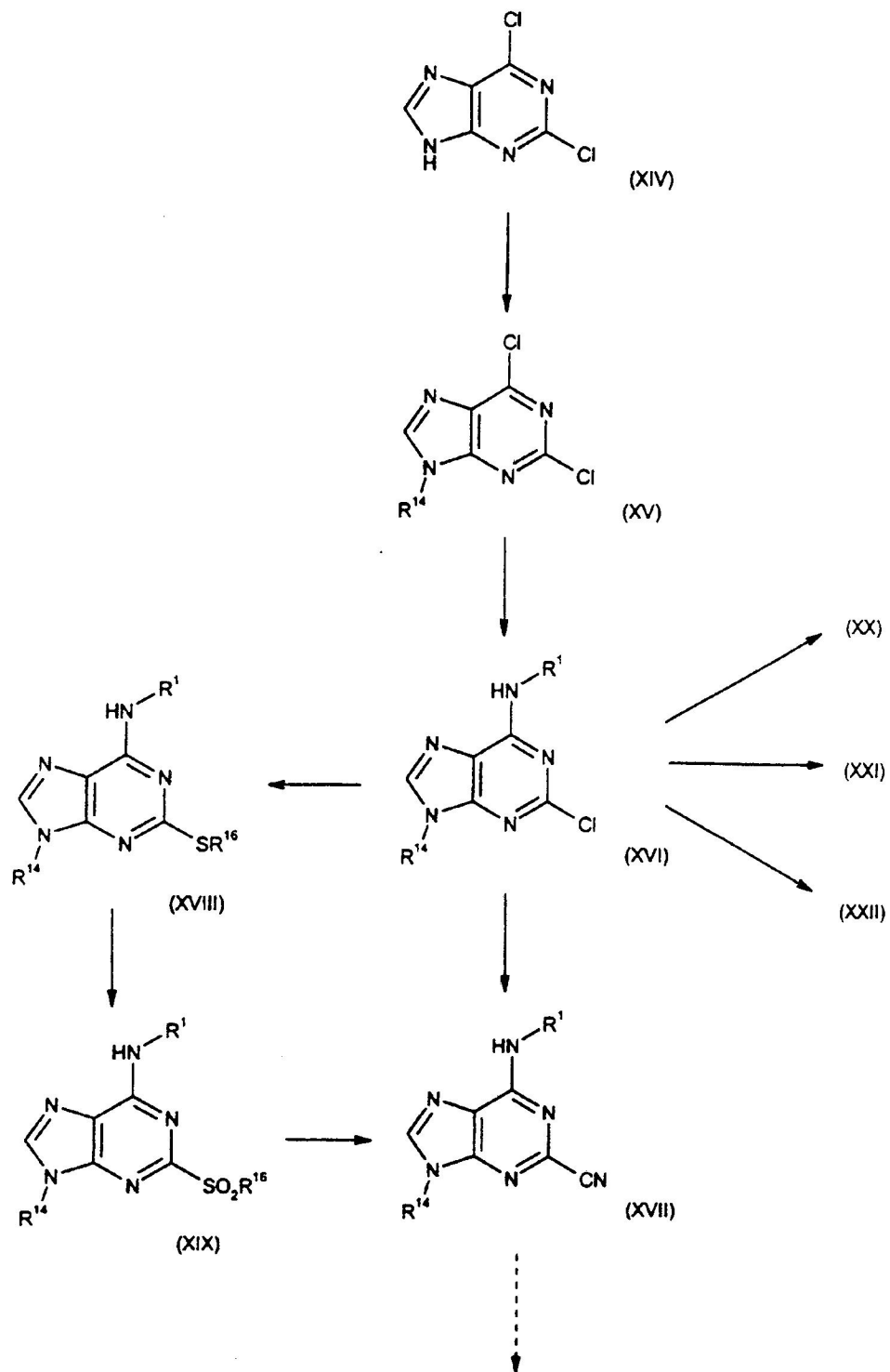
5

10

15

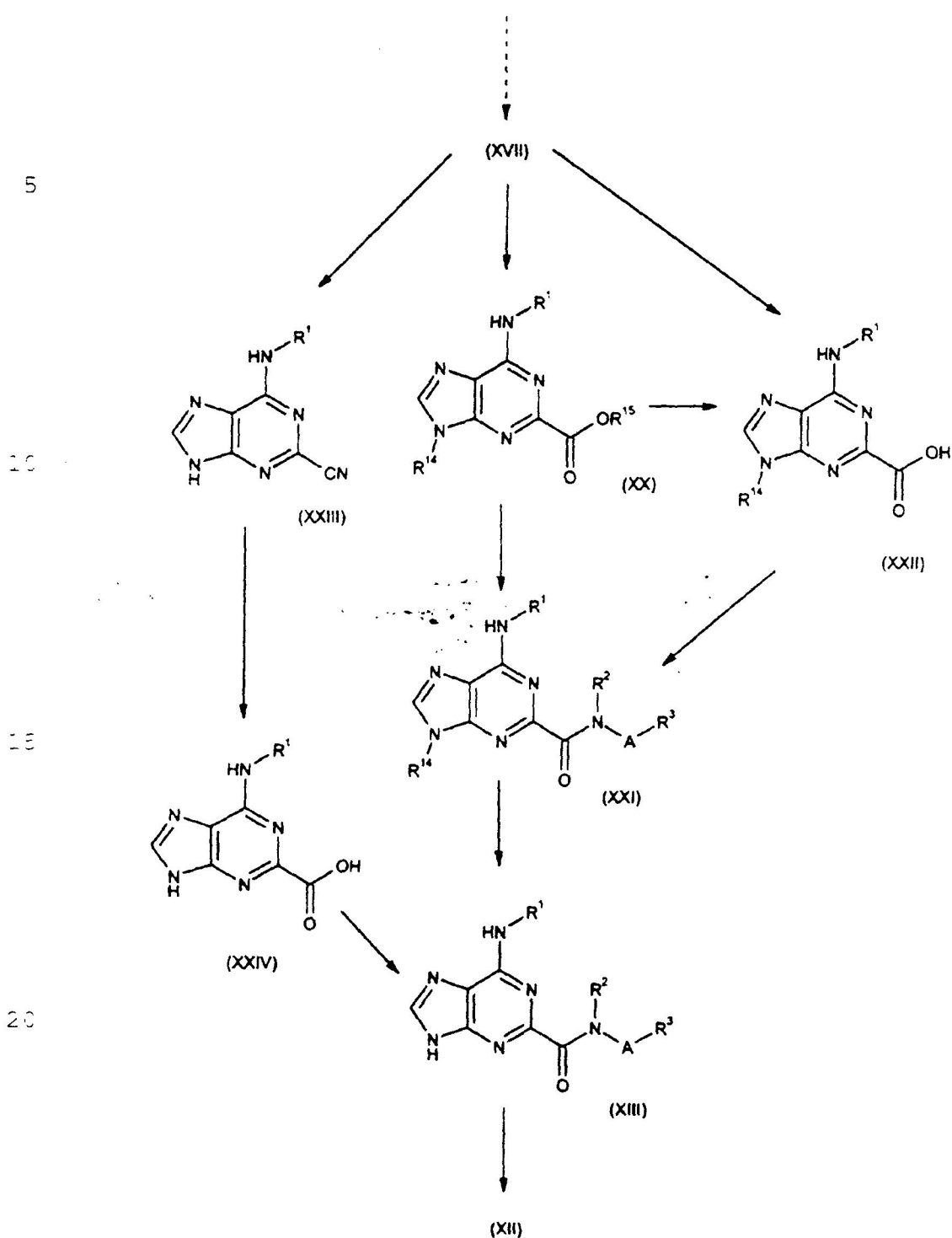
20

25



73
77

Esquema 3 (continuación)



74
72

en el que R^{14} es un grupo protector adecuado, por ejemplo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo y R^{15} y R^{16} son cada uno alquilo C_1 - C_4 , por ejemplo, metilo o etilo.

Se puede proteger un compuesto de fórmula (XIV) con un
5 grupo protector adecuado R^{14} en condiciones convencionales. Por ejemplo, cuando R^{14} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo, esto se puede conseguir por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con 2,3-dihidropirano en un disolvente adecuado como acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dimetilformamida, éter
10 metil terc-butílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o acetonitrilo, en presencia de un catalizador ácido adecuado como ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio, a una
15 temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en acetato de etilo usando ácido p-toluenosulfónico.

El tratamiento de un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula

20



(XI)

en un disolvente adecuado como metanol, etanol o isopropanol, y en presencia de un aceptor de ácidos adecuado como amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina
25 o 4-metilmorfolina, a una temperatura hasta la temperatura

de reflujo del disolvente, proporciona un compuesto de fórmula (XVI).

Se puede convertir un compuesto de fórmula (XVI) en un tioéter de fórmula (XVIII) por tratamiento con un tioalcóxido C₁-C₄ sódico o potásico en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, preferiblemente a una temperatura elevada, por ejemplo, 100°C.

La oxidación de un tioéter de fórmula (XVIII) se puede conseguir usando un oxidante adecuado como OxoneTM (peroximonosulfato potásico), dimetil dioxirano, ácido m-cloroperbenzoico o ácido peracético, en un disolvente adecuado como agua, acetona o diclorometano o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de una base como bicarbonato sódico. La sulfona de fórmula (XIX) preparada se puede tratar con una fuente de cianuro adecuada como cianuro potásico, cianuro de cinc, cianuro sódico o cianuro de cobre, en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano o acetonitrilo, preferiblemente a una temperatura elevada, proporcionando un nitrilo de fórmula (XVII).

La conversión directa de un compuesto de fórmula (XVI) a un nitrilo de fórmula (XVII) se puede llevar a cabo por tratamiento con una fuente de cianuro adecuada como cianuro potásico, cianuro de cinc, cianuro sódico o cianuro de cobre,

76
J
en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahydrofurano o acetonitrilo, en presencia de un catalizador de paladio adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o acetato de paladio(II) en asociación con un ligando adecuado como trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R), (S) o racemato correspondiente, y en presencia de una base adecuada como una amina terciaria, como por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de hasta la temperatura de reflujo del disolvente y opcionalmente a presión en un gas inerte, por ejemplo, argón. La reacción se puede llevar a cabo también usando una fuente de cianuro adecuada como cianuro sódico o potásico en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidin-2-ona, a una temperatura de 20 a 120°C.

Se puede desproteger un compuesto de fórmula (XVII) proporcionando un compuesto de fórmula (XXIII) usando condiciones convencionales que dependen del grupo protector a retirar. Cuando R¹⁴ es tetrahydro-2H-piran-2-ilo, la desprotección se puede conseguir en condiciones ácidas tales como mediante el uso de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido

77
76

tricloroacético, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canfosulfónico y, con preferencia, en un disolvente a base de alcohol, por ejemplo, etanol o isopropanol, que
5 opcionalmente puede contener agua, de forma típica a una temperatura desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

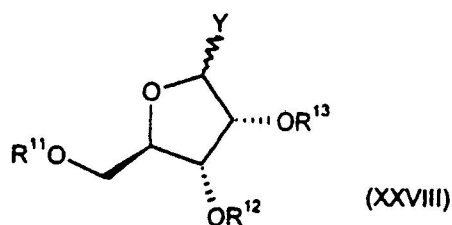
Se puede hidrolizar un nitrilo de fórmula (XXIII) a un ácido de fórmula (XXIV) en condiciones básicas como mediante
10 el uso de una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un alcohol C₁-C₄ acuoso como disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol o alcohol industrial metilado.

Se puede convertir un ácido de fórmula (XXIV) en una
15 amida de fórmula (XIII) usando condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales, por ejemplo, activando el ácido usando un reactivo adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador, y seguidamente tratando el intermedio activado con una amina de fórmula (III) en un disolvente
20 adecuado. Los agentes de activación adecuados incluyen N,N'-carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxicloruro de fósforo y los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, acetona y diclorometano. Como
25 alternativa, el ácido se puede activar por tratamiento con

78
A

clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
o dicitclohexilcarbodiimida y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o
1-hidroxibenzotriazol hidratado y por tratamiento posterior
con la amina de fórmula (III) en presencia de un aceptor de
5 ácidos como 4-metilmorfolina, trietilamina o N-
etildiisopropilamina en un disolvente como tetrahidrofurano,
dimetilformamida; acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno,
acetona o diclorometano, proporcionando una amida de fórmula
(XIII). Como alternativa, se puede tratar el ácido con
10 hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
iloxitris(pirrolidino)fosfonio, hexafluorofosfato de bromo-
tris-pirrolidinofosfonio o yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio
y la amina de fórmula (III) en presencia de un aceptor de
ácidos como 4-metilmorfolina, trietilamina o N-
15 etildiisopropilamina en un disolvente como tetrahidrofurano,
dimetilformamida, acetato de etilo o diclorometano
proporcionando una amida de fórmula (XIII).

Se puede convertir un compuesto de fórmula (XIII) en un
compuesto de fórmula (XII) por reacción con un compuesto de
20 fórmula:



79
A

en la que Y es un grupo saliente adecuado como acetoxi, benzoiloxi, metoxi o halo, por ejemplo, cloro y R¹¹, R¹² y R¹³ son grupos protectores adecuados como los que se han definido antes para un compuesto de fórmula (XII), en presencia de un
5 ácido o un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. La reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto de fórmula (XXVIII) en forma de diastereoisómero 2R- o 2S, o como una mezcla epimérica de los mismos. La reacción se lleva a cabo de forma
10 típica en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, acetonitrilo, 1,1,1-tricloroetano o tolueno, o una mezcla de los mismos, con preferencia, calentando con anterioridad el compuesto de fórmula (XIII) *in situ* con un agente de sililación adecuado,
15 por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, cloruro de trimetilsililo o hexametildisilazano, antes de añadir un compuesto de fórmula (XXVIII). Se pueden usar temperaturas elevadas en la reacción.

20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XXVIII) por procedimientos convencionales.

Se puede convertir un nitrilo de fórmula (XVII) en un éster de fórmula (XX) por tratamiento con una cantidad catalítica o un exceso de un alcóxido C₁-C₄ sódico o potásico
25 adecuado como metóxido o etóxido sódico o potásico, en un

80
1

-31-

disolvente a base de alcohol C_1-C_4 correspondiente como metanol o etanol, seguido por el tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico acuoso.

El éster de fórmula (XX) se puede convertir en una amida de fórmula (XXI) por tratamiento con una amina de fórmula (III), opcionalmente en un disolvente adecuado como 1,2-dimetoxietano o éter 2-metoxietílico. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura y presión elevadas.

Se puede convertir una amida de fórmula (XXI) en un compuesto de fórmula (XIII) en condiciones de desprotección convencionales dependiendo del grupo protector a retirar. Cuando R^{14} es tetrahydro-2H-piran-2-ilo, esto se puede conseguir en condiciones ácidas en un disolvente adecuado, de forma típica, usando un ácido como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido tricloroacético, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canfosulfónico, en un alcohol como disolvente, por ejemplo, isopropanol, que puede contener opcionalmente agua. En la reacción se pueden usar temperaturas elevadas.

Se puede convertir un compuesto de fórmula (XVII) en un ácido de fórmula (XXII) en condiciones básicas, por ejemplo, usando una base inorgánica como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un alcohol C_1-C_4 acuoso como disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol o alcohol

industrial metilado. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura elevada.

Se puede convertir un ácido de fórmula (XXII) en una amida de fórmula (XXI) en condiciones similares a las usadas para la conversión de un compuesto de fórmula (XXIV) en un compuesto de fórmula (XIII).

Se puede convertir un éster de fórmula (XX) en un ácido de fórmula (XXII) en condiciones básicas, por ejemplo, usando una base inorgánica como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente acuoso que contiene etanol, metanol, isopropanol, butanol, alcohol industrial metilado, tetrahidrofurano, dimetilformamida o 1,2-dimetoxietano, opcionalmente a una temperatura elevada.

Se puede convertir un compuesto de fórmula (XVI) en un éster de fórmula (XX) por alcoxycarbonilación usando monóxido de carbono, un alcohol C₁-C₄, un catalizador de paladio adecuado, opcionalmente un disolvente adecuado adicional y una base adecuada como una amina terciaria. En una reacción típica, se usa una cantidad catalítica de acetato de paladio(II) junto con un ligando adecuado como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R), (S) o el racemato correspondiente, un alcohol C₁-C₄ adecuado como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol o 1-butanol, y una base de amina terciaria como trietilamina, N-

etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina, en monóxido de carbono a una temperatura y presión elevadas.

Se puede convertir un compuesto de fórmula (XVI) en un ácido de fórmula (XXII) por hidroxycarbonilación usando
 5 monóxido de carbono, un catalizador de paladio adecuado y una base adecuada en condiciones acuosas. En un procedimiento típico, se usa una cantidad catalítica de acetato de paladio(II) junto con un ligando adecuado como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-o-
 10 tolilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R), (S) o el racemato correspondiente, una base adecuada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o una amina terciaria y agua, junto con, opcionalmente un disolvente miscible en agua como metanol, etanol, 1-propanol,
 15 tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida o isopropanol, en monóxido de carbono a una temperatura y presión elevadas.

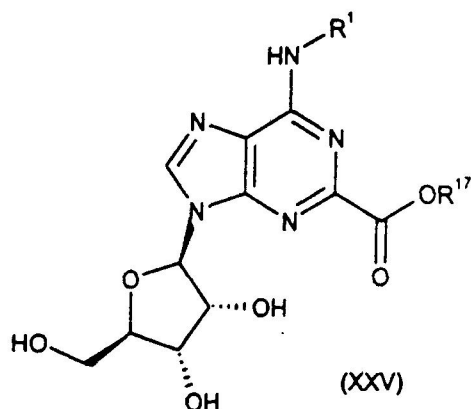
Se puede convertir un compuesto de fórmula (XVI) en un compuesto de fórmula (XXI) por aminocarbonilación usando
 20 monóxido de carbono, una amina de fórmula (III), un catalizador de paladio adecuado y un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adecuada. En un procedimiento típico, se usa una cantidad catalítica de acetato de paladio(II) junto con un ligando adecuado como
 25 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-o-

83
A

tolilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R),
(S) o el racemato correspondiente, un disolvente como
tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano,
acetato de etilo, N-metil-2-pirrolidinona, éter metil-terc-
5 butílico o éter diisopropílico, una amina terciaria como
triethylamina, N-etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina, en
atmósfera de monóxido de carbono a una temperatura y presión
elevadas.

4. Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden
10 preparar por reacción de un compuesto de fórmula:

15



en la que R^{17} es H o un grupo formador de éster adecuado como
20 alquilo C_1-C_4 o bencilo, con una amina de fórmula (III) y en
la que R^{17} es H en presencia de un agente de acoplamiento de
péptidos adecuado, en condiciones convencionales. En un
procedimiento típico, los reactivos se calientan
conjuntamente, opcionalmente en presencia de un disolvente
25 adecuado como 1,2-dimetoxietano o éter 2-metoxietílico, a una

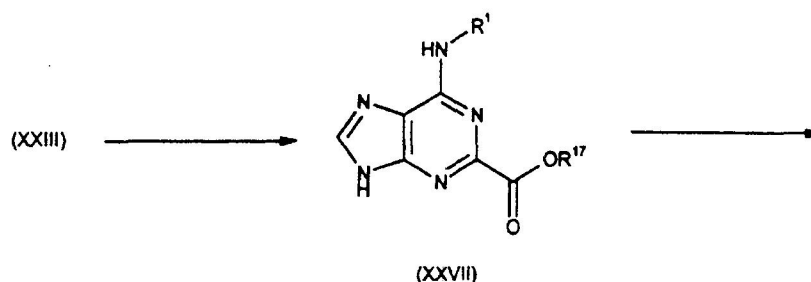
temperatura elevada, por ejemplo, de 60 a 120°C y opcionalmente a presión.

Se puede preparar un compuesto de fórmula (XXV) como se muestra en el Esquema 4.

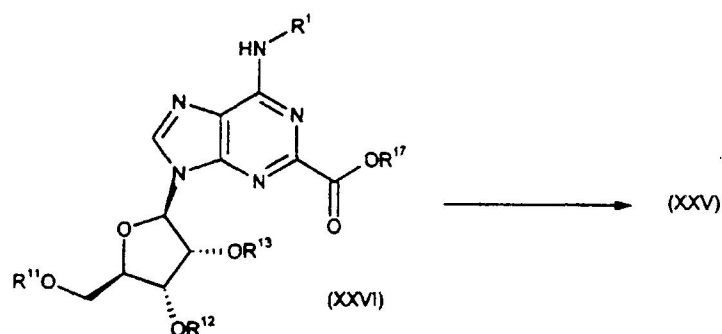
5

Esquema 4

10



15



en el que R¹⁷ es un grupo formador de éster adecuado como alquilo C₁-C₄ o bencilo y R¹¹, R¹² y R¹³ son grupos protectores adecuados como los definidos antes para un compuesto de fórmula (XXVIII).

En un procedimiento típico, se convierte un nitrilo de fórmula (XXIII) en un éster de fórmula (XXVII) en condiciones básicas, por ejemplo, usando un alcóxido C₁-C₄ sódico o

-36-

potásico como metóxido o etóxido sódico o potásico en un alcanol C_1-C_4 correspondiente como disolvente, tal como metanol o etanol, a una temperatura desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, seguido
5 por el tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico acuoso.

Se puede convertir un éster de fórmula (XXVII) en un compuesto de fórmula (XXVI) por reacción con un compuesto de fórmula (XXVIII) en condiciones similares a las usadas para
10 la conversión de un compuesto de fórmula (XIII) en un compuesto de fórmula (XII).

Se puede convertir un compuesto de fórmula (XXVI) en un compuesto de fórmula (XXV) en condiciones similares a las usadas para la conversión de un compuesto de fórmula (XII)
15 en un compuesto de fórmula (I) tal como usando carbonato sódico en metanol, siendo cada uno de R^{11} , R^{12} y R^{13} acetilo. Se puede preparar un ácido de fórmula (XXV) ($R^{17}=H$) a partir del éster correspondiente por procedimientos convencionales.

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de
20 los nuevos materiales de partida que se usan en los procedimientos anteriores son convencionales y los reactivos y las condiciones de reacción apropiados para su realización o preparación, así como los procedimientos para el aislamiento de los productos deseados serán bien conocidos
25 por los técnicos en la materia con referencia a los

86
4

antecedentes bibliográficos y los ejemplos y preparaciones de la presente memoria. En particular, los procedimientos de protección y desprotección adecuados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Greene et al.,
5 "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons Ltd.

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

Las propiedades antiinflamatorias de los compuestos de fórmula (I) se demuestran por su capacidad para inhibir la
15 función de los neutrófilos, que indica actividad agonista del receptor A2a. Esto se evalúa determinando el perfil de compuesto en un ensayo en el que se midió la producción de superóxido por parte de neutrófilos activados por fMLP. Los neutrófilos se aislaron de sangre humana periférica usando
20 sedimentación en dextrano, seguida por centrifugación a través de una solución Ficoll-Hypaque. Se separaron todos los eritrocitos contaminantes en el sedimento de granulocitos por lisis con agua destilada enfriada en hielo. La producción de superóxido por parte de los neutrófilos se indujo por fMLP
25 en presencia de una concentración de cebado de citocalasina

-38-

B. Se incluyó adenosina desaminasa en el ensayo para eliminar toda la adenosina producida por vía endógena que pudiera suprimir la producción de superóxido. Se controló mediante colorimetría el efecto del compuesto sobre la respuesta
5 inducida por fMLP a partir de la reducción de citocromo C en el tampón de ensayo. La potencia de los compuestos se valoró por la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}), si se compara con la respuesta del control a fMLP.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar
10 solos, aunque por lo general se administrarán mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y a la práctica farmacéutica convencional.

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

20 Tales comprimidos pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásicode calcio y glicina, disgregantes como almidón (y preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca), almidón glicolato sódico,
25 croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y

de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas bien conocidas por los técnicos en la materia.

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

Así, los comprimidos o cápsulas del compuesto de fórmula
10 (I) pueden contener de 5 a 500 mg de compuesto activo para la administración única o de dos o más a la vez, según sea lo más adecuado. El médico encargado determinará en cualquier caso la dosificación real que será la más adecuada para un paciente particular y variará con la edad, peso y respuesta
15 del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ejemplos del caso medio. Por supuesto, pueden existir casos en los que sean más adecuados intervalos de dosificación mayores o menores y tales intervalos están dentro del alcance de esta invención.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar además por vía intranasal o por inhalación y se liberarán convenientemente en forma de una presentación de inhalador de polvo seco o de un pulverizador de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o
25 nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por

ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134ATM) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EATM), dióxido de carbono u otro
5 gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para liberar una dosis medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo,
10 usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Se pueden formular cápsulas o cartuchos (realizados, por ejemplo, en gelatina) que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I)
15 y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, para usar en un inhalador o en un insuflador.

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

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se
25 pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o

se pueden aplicar por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo para aplicación externa. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también transdérmicamente, por ejemplo, usando un parche cutáneo.

5 Para la aplicación tópica sobre la piel, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular en forma de pomada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina
10 blanca, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, estos se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendidos o disueltos, por ejemplo, en una mezcla de uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral,
15 monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar también combinados con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son
20 conocidas por formar complejos de inclusión y no inclusión con moléculas de fármaco. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Por lo general, los
25 complejos fármaco-ciclodextrina son útiles para la mayoría

92
7

de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, por ejemplo, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las
5 ciclodextrinas más usadas corrientemente son las alfa, beta y gamma y en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148 se describen ejemplos adecuados.

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

Así, la invención proporciona:-

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

93
-92

mismo, para fabricar un medicamento que tiene actividad como agonista del receptor A2a.

- (vi) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un agente antiinflamatorio;
- (vii) el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria;
- (viii) el uso como en (vii), en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;
- (ix) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por

Helicobacter pylori, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas;

- 5 (x) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista del receptor A2a, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o combinación farmacéuticamente aceptable
10 del mismo;
- (xi) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con
15 una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (xii) un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una
20 cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o combinación farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xiii) un procedimiento como en (xii), en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el
25 síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto

-46-

- (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis;
- (xiv) un procedimiento de tratamiento de un mamífero,
- 5 incluyendo un ser humano, para tratar el choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple,
- 10 psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por
- 15 fármacos antiinflamatorios no esteroideos o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 20 (xv) ciertos nuevos intermedios descritos en la presente memoria.

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

EJEMPLO 1

- 25 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-2-

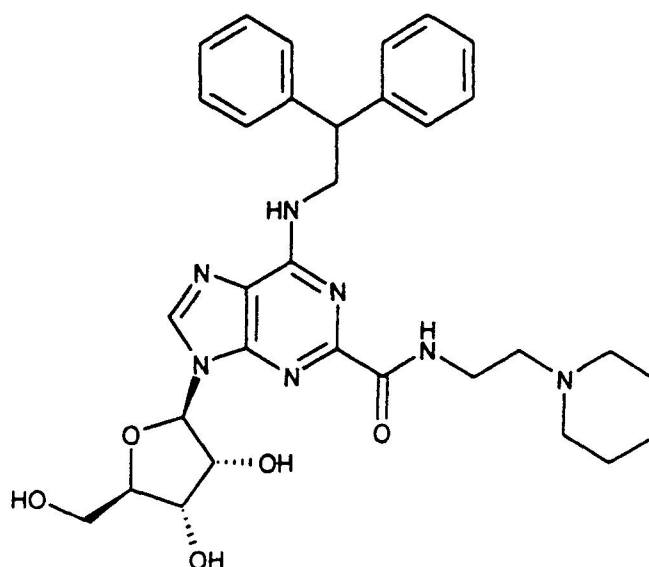
96
9-5

-47-

furanil]-6-[(2,2-difeniletíl) amino]-N-[2-(1-piperidinil)-etil]-9H-purina-2-carboxamida

5

10



Se calentó a 60°C, en atmósfera de monóxido de carbono a 345 kPa en un recipiente herméticamente cerrado durante 24 horas una solución de (2R,3R,4S,5R)-2-{6[(2,2-difeniletíl) amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahidro-3,4-furanodiol (5 g, 8,7 mmol) (Preparación 2), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) (complejo 1:1 con diclorometano) (0,7 g, 0,9 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (3,4 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml). La mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho de Arbocel™ y el filtrado se diluyó con tetrahidrofurano (150 ml) y acetato de etilo (400 ml). La solución resultante se lavó con agua (3 x 300 ml) y la fase orgánica se extrajo con solución acuosa 2M de ácido

92
96

-48-

clorhídrico (50 ml). La fase acuosa ácida se lavó con acetato de etilo (20 ml) y luego se ajustó el pH hasta un pH mayor que 7 mediante la adición de solución de amoníaco acuoso 0,88. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se
5 agitó durante 10 minutos, tiempo después del cual se formó un sólido blanco. Este sólido se filtró, se lavó secuencialmente con agua y acetato de etilo y se secó a 70°C a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (2,8 g).

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (1H, s ancho), 8,35 (1H, s), 7,35-7,20 (10H, m), 5,95 (1H, d), 5,90 (1H, s ancho), 4,70-4,60 (2H, m), 4,40-4,30 (3H, m), 4,20 (1H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,50-3,40 (2H, m), 2,55-2,45 (2H, m), 2,30 (4H, s ancho), 1,40-1,20 (6H, m).

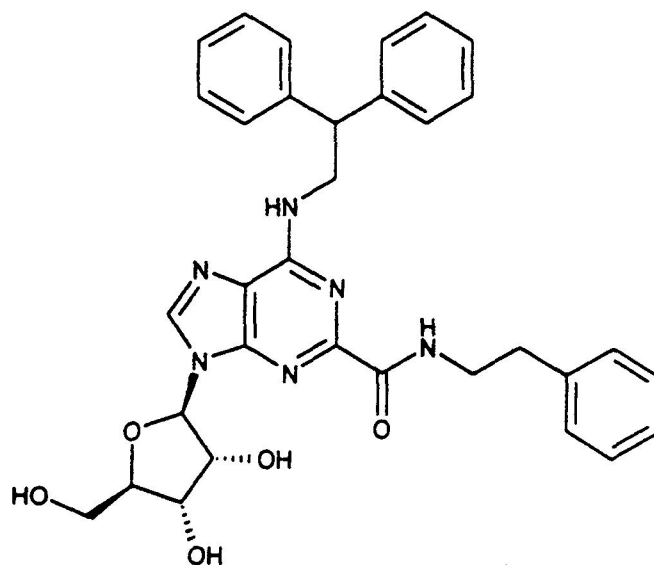
15 LRMS (Espectro de masas de baja resolución) (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 602.

Análisis: Encontrado C, 63,61; H, 6,51; N, 16,26%; $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_5$ requiere C, 63,88; H, 6,53; N, 16,30%.

EJEMPLO 2

20 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-fenetil-9H-purina-2-carboxamida

-49-



Se calentó a reflujo durante una hora una solución de 9 - [(3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (hidroximetil) - 2 , 2 - dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il] - 6 - [(2 , 2 - difeniletil) amino] - N - fenetil - 9H - purina - 2 - carboxamida (0,58 g, 0,91 mmol) (Preparación 7) y ácido fórmico (0,5 ml) en una mezcla de ácido acético y agua (1:1 en volumen, 25 ml). La mezcla se enfrió entonces y se basificó hasta pH 8 con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada. El precipitado resultante se separó por filtración dando el producto bruto. Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema disolvente de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1,5 en volumen), proporcionando un sólido que se trituro con éter dietílico, se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido (186 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,70-7,92 (2H, m), 6,90-7,21 (15H, m), 6,23 (1H, s ancho), 5,76 (1H, s ancho), 5,36-5,63 (1H, s ancho), 4,82 (2H, m), 4,18-4,38 (3H, m), 4,14 (1H, s), 3,90-4,13 (2H, s ancho), 3,82 (1H, d), 3,66 (1H, d), 3,56 (2H, q), 2,76 (2H, t).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 595.

Análisis: Encontrado C, 66,11; H, 5,82; N, 14,01%:

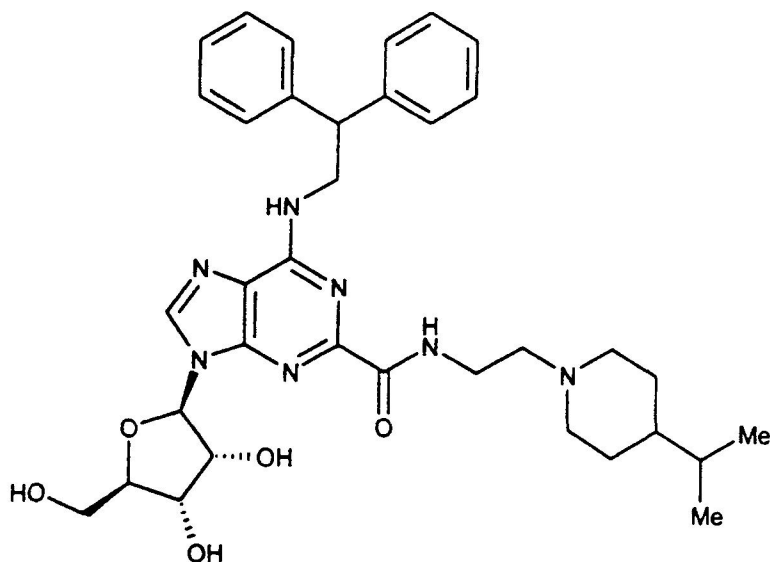
$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ requiere C, 66,16; H, 5,76; N, 14,03%.

EJEMPLO 3

10 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

15

20



Se calentó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos una mezcla de 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-

25

difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) (92 mg, 0,18 mmol) y 2-(4-isopropil-1-piperidinil)etilamina (Preparación 20) (100 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (2 ml) para precipitar un producto bruto. El disolvente se separó por decantación de la goma que se trituró entonces con acetato de etilo (2 ml). El sólido blanco resultante se separó por filtración y se secó dando el compuesto del título (59 mg).

10 RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,40 (1H, s ancho), 7,40-7,10 (10H, m), 6,05 (1H, d), 4,60 (1H, m), 4,50-4,30 (4H, m), 4,15 (1H, m), 3,90-3,80 (2H, sistema AB), 3,60 (2H, m), 3,00 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,40-1,20 (3H, m), 1,05 (1H, m), 0,90 (6H, d).

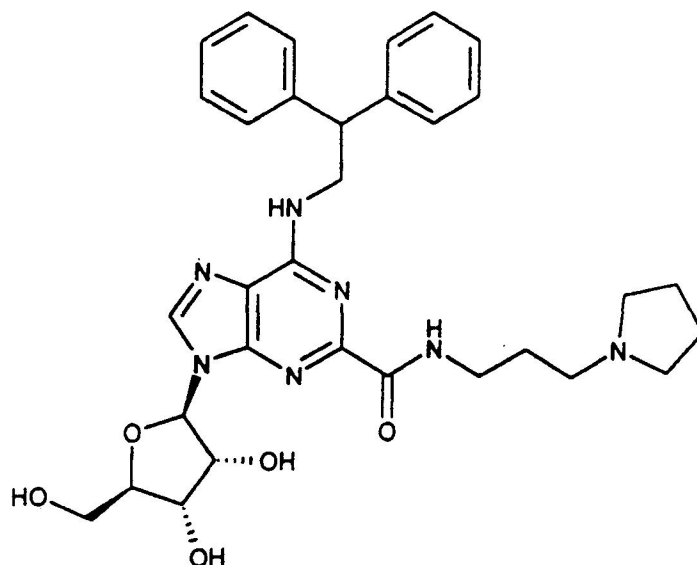
15 LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 644.

EJEMPLO 4

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-9H-purina-2-carboxamida

20

25



Se calentó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos una mezcla de 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) (92 mg, 0,18 mmol) y N-(3-aminopropil)pirrolidina (0,25 ml, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (2 ml) para precipitar un producto bruto. El disolvente se separó por decantación de la goma que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol (80:20 en volumen). La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg).

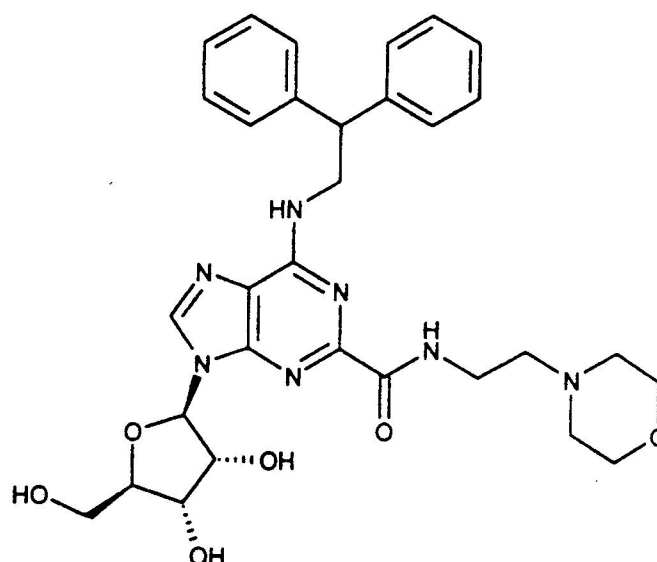
RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,40 (1H, s ancho), 7,40-7,05 (10H, m), 6,05 (1H, d), 4,60 (1H, m), 4,50-4,30 (4H, m), 4,15

(1H, m), 3,90, 3,80 (2H, sistema AB), 3,50 (2H, m), 2,60 (6H, m), 1,90-1,80 (6H, m).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 602.

EJEMPLO 5

5 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida



Se calentó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos una mezcla de 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) (92 mg, 0,18 mmol) y N-(2-aminoetil)morfolina (0,25 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se
25 añadió éter dietílico (2 ml) para precipitar el compuesto del

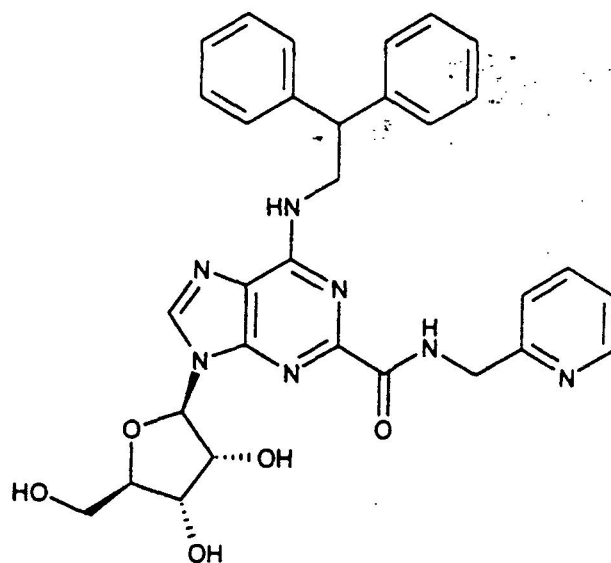
título como un sólido blanco que se separó por filtración y se secó (68 mg).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (1H, s ancho), 8,40 (1H, s), 7,40-7,20 (10H, m), 6,00 (2H, m), 4,65-4,60 (2H, m), 4,40-4,20 (4H, m), 4,15 (2H, m), 3,60-3,40 (6H, m), 2,60-2,50 (3H, m), 2,40-2,35 (4H, m).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 604.

EJEMPLO 6

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-(2-piridinilmetil)-9H-purina-2-carboxamida



Se calentó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos una mezcla de 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahydro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo

104
3

-55-

(Preparación 18) (92 mg, 0,18 mmol) y 2-(aminometil)piridina (0,25 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (2 ml) para precipitar un producto bruto. El disolvente se separó
5 por decantación de la goma que se trituroó seguidamente con acetato de etilo (2 ml). El sólido blanco resultante se separó por filtración y se secó proporcionando el compuesto del título (73 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 9,15 (1H, m), 8,50-8,40
10 (2H, m), 8,05 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,40-7,10 (12H, m), 5,95 (1H, d), 5,45 (1H, s ancho), 5,20 (1H, s ancho), 5,10 (1H, s, ancho), 4,70-4,50 (4H, m), 4,30 (2H, m), 4,20 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,70-3,50 (2H, m).

LRMS (termonébulización): m/z [MH⁺] 582.

15

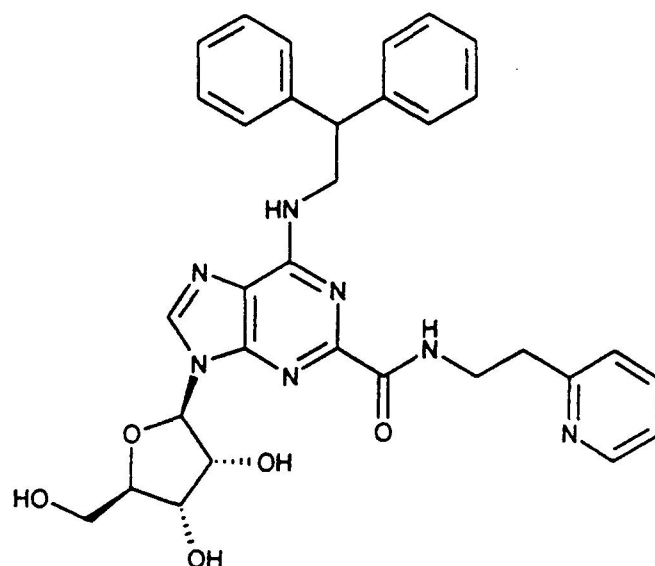
EJEMPLO 7

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(2-piridinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida

20

25

-56-



10

Se calentó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos una mezcla de 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) (92 mg, 0,18 mmol) y 2-(2-aminoetil)piridina (0,25 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (2 ml) para precipitar un producto bruto. El disolvente se separó por decantación de la goma que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol (95:5 en volumen). La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (49 mg).

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,40 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,40-7,10 (12H, m), 6,05 (1H, d), 4,60 (1H, m), 4,45 (1H, m),

25

106
105
104

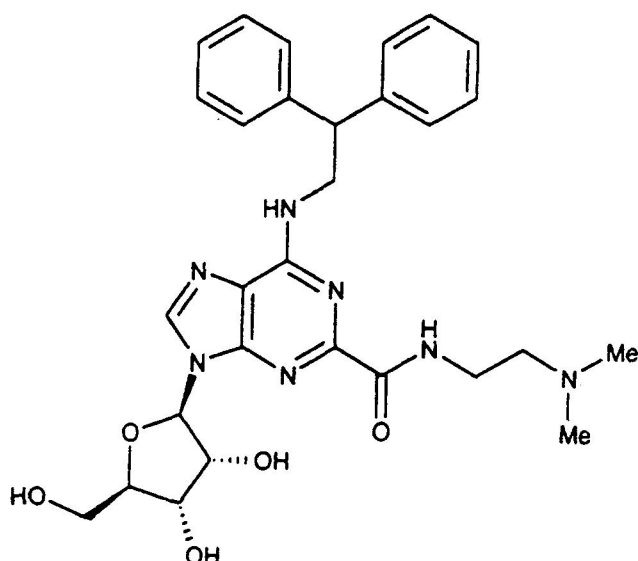
-57-

4,35 (3H, m), 4,15 (1H, m), 3,95-3,70 (4H, m), 3,10 (2H, m).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 596.

EJEMPLO 8

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidro-2-furanil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxamida



Se calentó a 120°C en atmósfera de nitrógeno durante 75 minutos una mezcla de 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidro-2-furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 18) (92 mg, 0,18 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (0,25 ml, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (2 ml) para precipitar un producto bruto. El disolvente se separó por decantación de la goma que

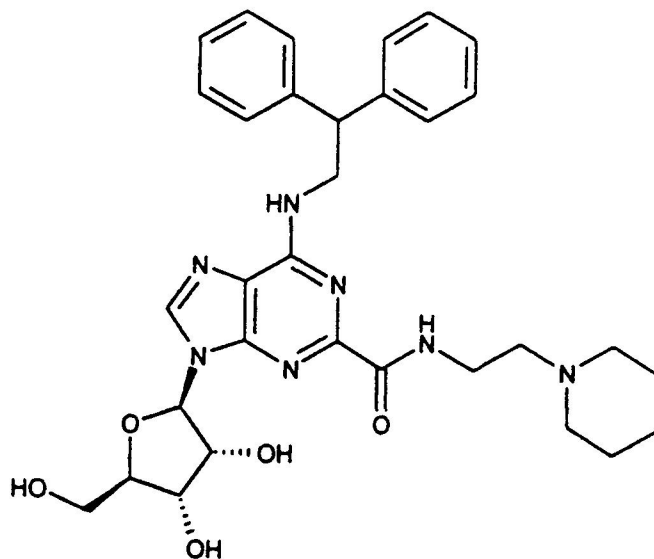
se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol : amoníaco acuoso concentrado (90:10:1 en volumen). La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (1H, s ancho), 8,20 (1H, s), 7,30-7,15 (10H, m), 6,05 (1H, s ancho), 5,90 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,60 (1H, m), 4,40-4,30 (3H, m), 4,20 (1H, m), 4,00 (2H, m), 3,40 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,15 (6H, s).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 562.

EJEMPLO 9

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



Se añadió solución acuosa 5M de hidróxido sódico (640

38
10

-59-

ml, 3,2 moles) durante un período de 45 minutos con enfriamiento en hielo a una solución agitada de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-9H-purina-2-carboxamida (se supone
5 que son 310 g, 0,426 moles) (Preparación 24) y 1,2-dimetoxietano (1600 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se separaron las capas. La fase orgánica agitada se diluyó entonces con agua desionizada (1800 ml) con enfriamiento. Cuando se completó
10 la adición, se calentó la mezcla resultante hasta 50-55°C, después de lo cual se inició la cristalización. A esta suspensión calentada y agitada se añadió más agua desionizada (1800 ml) durante un período de 50 minutos. Una vez completada la adición, se enfrió la suspensión resultante
15 hasta 10°C durante un período de 45 minutos y luego se recogió el sólido resultante por filtración. El sólido se lavó con una solución de 1,2-dimetoxietano (400 ml) y agua desionizada (800 ml) y luego se secó a 55°C a presión reducida proporcionando el compuesto del título bruto como
20 un sólido pardo (203 g).

Este material se combinó con el material obtenido de los procedimientos llevados a cabo en condiciones similares y se purificó de la siguiente forma. Se añadió agua desionizada (1760 ml) a una suspensión del compuesto del título bruto
25 (398 g, 0,661 moles) en isopropanol (7050 ml) y la mezcla

109
108

resultante se agitó y calentó hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución se filtró y el filtrado se destiló entonces a presión atmosférica en nitrógeno con la adición periódica de isopropanol filtrado para mantener el volumen de destilación. Durante el transcurso de la destilación, se recogieron un total de 29100 ml de destilado y se añadieron un total de 26100 ml de isopropanol filtrado. Hacia el final de la destilación, la cantidad de agua presente en el destilado se midió por análisis de Karl-Fischer obteniéndose un valor menor que el 0,5% en peso. La mezcla se dejó enfriar entonces hasta 40°C durante 3,5 horas con agitación durante el tiempo en que se producía la cristalización. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 horas y luego se enfrió hasta 2°C en un baño de hielo durante 5,5 horas. El sólido se recogió por filtración y la torta del filtro se lavó con isopropanol filtrado frío (2 x 1500 ml). La torta del filtro se secó a 60°C a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido color beige pálido (306 g), p.f. 182°C.

LRMS (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH⁺] 602.

RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,50 (1H, t ancho), 8,40 (1H, s), 8,00 (1H, t ancho), 7,35 (4H, d), 7,26 (4H, t), 7,15 (2H, t), 5,91 (1H, d), 5,39 (1H, d), 5,14 (1H, d), 5,06 (1H,

110
104-1

-61-

t), 4,64-4,50 (2H, m), 4,28-4,18 (2H, m), 4,18-4,10 (1H, m),
3,96-3,90 (1H, m), 3,70-3,61 (1H, m), 3,60-3,50 (1H, m),
3,46-3,37 (2H, m), 2,50-2,44 (2H, m, parcialmente enmascarado
por el pico de DMSO), 2,40-2,32 (4H, m), 1,46-1,38 (4H, m),
5 1,36-1,28 (2H, m).

$[\alpha]_D^{25}$ (c= 0,1 en metanol): - 30°

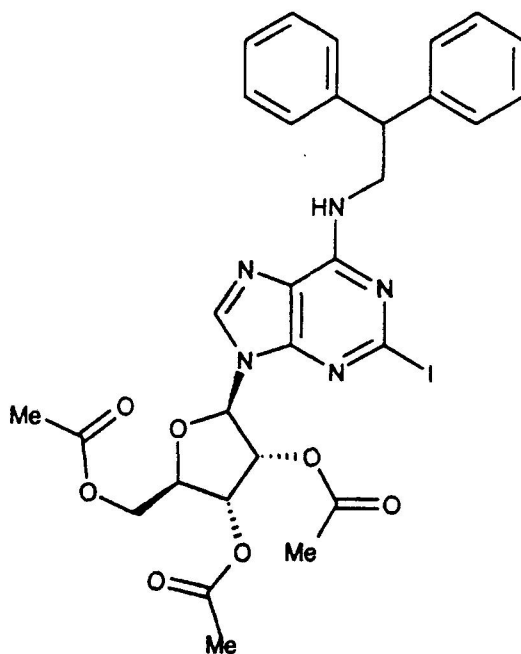
Las siguientes Preparaciones describen la preparación
de ciertos intermedios usados en los Ejemplos anteriores.

PREPARACIÓN 1

10 Acetato de (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-
[(acetiloxi)metil]-5-{6-[(2,2-difeniletil)amino]-2-yodo-9H-
purin-9-il}-tetrahidro-3-furanilo

15

20



Se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de
25 nitrógeno y durante 24 horas, seguido por un calentamiento

a reflujo durante 90 minutos, una mezcla de acetato de
(2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-(6-cloro-
2-yodo-9H-purin-9-il)-tetrahidro-3-furanilo (J. Med. Chem.,
35, 248, (1992) (15,2 g, 28,2 mmol), 2,2-difeniletilamina
5 (6,1 g, 30,9 mmol), trietilamina (11,4 g, 112,8 mmol) y
acetonitrilo (200 ml). El disolvente se eliminó a presión
reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (500
ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó y el
disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el
10 compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido
(18,3 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7.70 (1H, s), 7.20-7.39 (10H, m),
6.11 (1H, d), 5.75 (2H, t), 5.61 (1H, m), 4.20-4.48 (6H, m),
2.19 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.09 (3H, s).

15

PREPARACIÓN 2

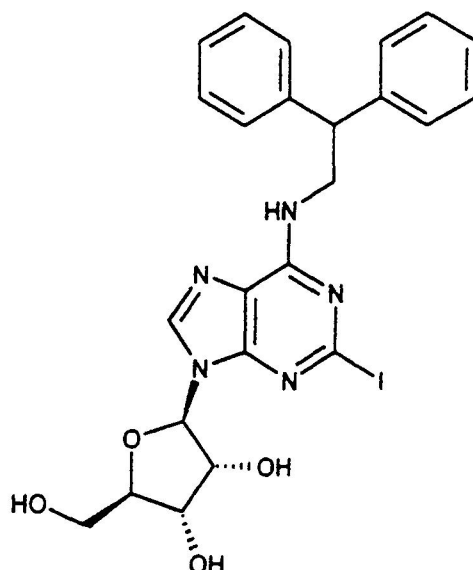
(2R,3R,4S,5R)-2-{6[(2,2-difeniletil)amino]-2-yodo-9H-purin-9-
il}-5-(hidroximetil)tetrahidro-3,4-furanodiol

20

25

112
#

-63-



5

10

Se disolvió en una mezcla 10:1, en volumen, de metanol:agua (88 ml) acetato de (2R,3R,4R,5R)-4-(acetiloxi)-2-[(acetiloxi)metil]-5-{6-[(2,2-difeniletíl)amino]-2-yodo-9H-purin-9-il}-tetrahidro-3-furanilo (1,7 g, 2,43 mmol) (Preparación 1). Se añadió carbonato sódico sólido (1,5 g, 14,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de eliminar el metanol por evaporación a presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,4 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,58 (1H, s), 7,19-7,37 (10H, m), 5,95 (1H, d ancho), 5,69 (1H, d ancho), 5,00 (1H, q), 4,50-

25

13
772

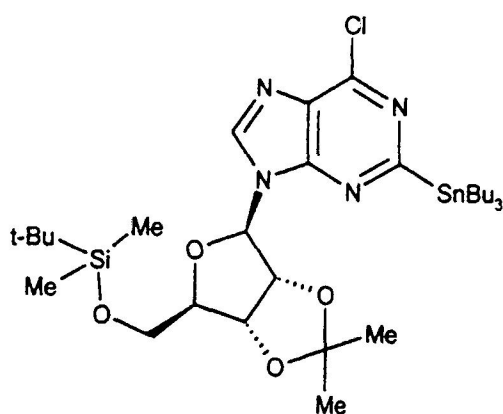
-64-

4,62 (1H, ancho), 4,20-4,40 (3H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 3,75 (1H, t).

PREPARACIÓN 3

9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-
5 2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-2-(tributylestannil)-9H-purina

10



Se enfrió hasta -50°C, en atmósfera de nitrógeno gaseoso
15 una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (17,6 g, 125 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml) y se trató con n-butyl-litio (78 ml, solución 1,6M en hexanos, 125 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta -70°C y se añadió, gota a gota, manteniendo la
20 temperatura por debajo de -70°C una solución de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-9H-purina (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8 695-698 (1998)) (11,0 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml). La mezcla de
25 reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió entonces

114
#3

-65-

cloruro de tri-n-butil-estaño (40,7 g, 125 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió a la reacción una solución saturada de cloruro amónico en agua (100 ml), reacción que se calentó entonces hasta 0°C.

5 Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El
10 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de gradiente de hexano : acetato de etilo (95:5, en volumen) cambiando gradualmente hasta hexano : acetato de etilo (80:20, en volumen) proporcionando el compuesto del título (13,0 g).

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,24 (1H, s), 6,24 (1H, d), 5,35 (1H, dd), 4,93 (1H, dd), 4,42 (1H, m), 3,84 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 1,50-1,70 (9H, m), 1,10-1,45 (15H, m), 0,90 (9H, t), 0,84 (9H, s), 0,00 (6H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 732.

20

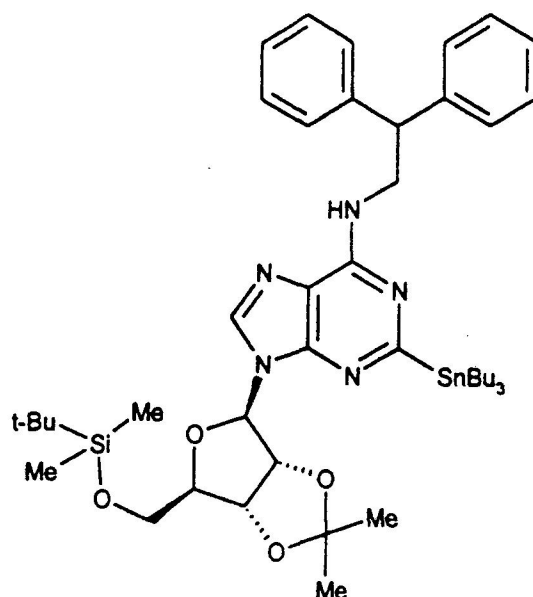
PREPARACIÓN 4

9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-N-(2,2-difeniletil)-2-(tributilestannil)-9H-purin-6-amina

25

115
#

-66-



Se calentó a 80°C durante 18 horas una mezcla de 9-
 [(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-
 2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-2-
 (tributilestannil)-9H-purina (12,0 g, 16,4 mmol) (Preparación
 3), 2,2-difeniletilamina (3,56 g, 18,0 mmol), trietilamina
 (3,30 g, 33,0 mmol) y acetonitrilo (50 ml). Se añadió
 entonces más 2,2-difeniletilamina (0,75 g, 3,8 mmol) y se
 continuó calentando durante 5 horas. La mezcla se enfrió, se
 vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml).
 Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se
 secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el
 disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se
 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
 eluyendo con un gradiente de hexano: acetato de etilo (4:1,
 en volumen), que cambió de forma gradual hasta hexano :

acetato de etilo (2:1 en volumen), proporcionando el compuesto del título como un aceite (10,3 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,74 (1H, s), 7,14-7,37 (10H, m), 6,10 (1H, d), 5,52-5,62 (2H, m), 5,00 (1H, dd), 4,44 (1H, t), 4,25-4,38 (3H, m), 3,78 (1H, dd), 3,72 (1H, dd), 1,48-1,78 (9H, m), 1,30-1,44 (9H, m), 1,17 (6H, t), 0,88 (9H, t), 0,82 (9H, s), -0,06 (6H, s).

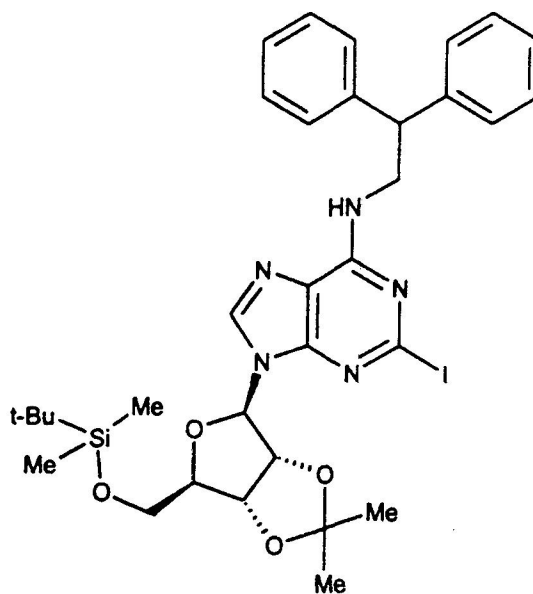
LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 891.

PREPARACIÓN 5

10 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-N-(2,2-difeniletil)-2-yodo-9H-purin-6-amina

15

20



Se agitaron a 50°C durante 30 minutos una mezcla de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-N-(2,2-

25

117
117

difeniletil)-2-(tributylestannil)-9H-purin-6-amina (1,0 g, 1,12 mmol) (Preparación 4), yodo (0,43 g, 1,68 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se enfrió, se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, seguida por agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de hexano, cambiando de forma gradual hasta hexano : acetato de etilo (50 : 50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,05 g).

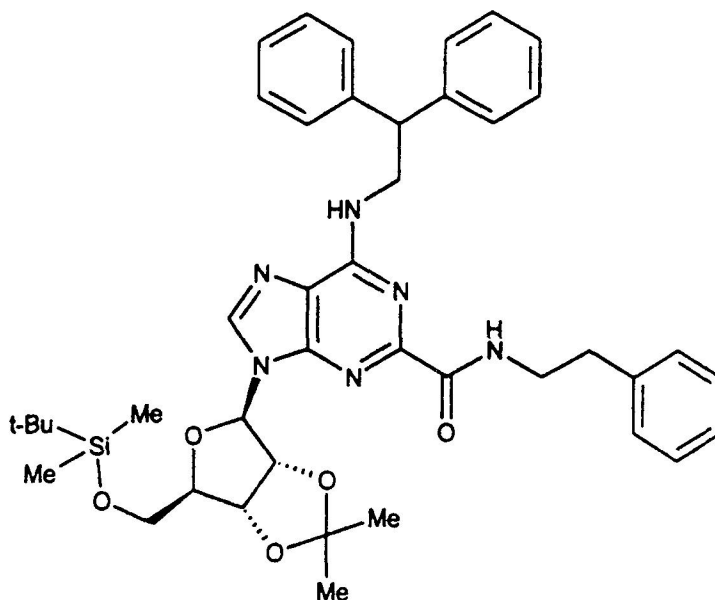
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,77 (1H, s ancho), 7,16-7,36 (10H, m), 6,06 (1H, s ancho), 5,72 (1H, s ancho), 5,20 (1H, dd), 4,96 (1H, dd), 4,15-4,42 (4H, m), 3,84 (1H, dd), 3,78 (1H, dd), 1,62 (3H, s), 1,38 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,02 (6H, s). LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 728.

PREPARACIÓN 6

9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({[terc-Bbutil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-fenetil-9H-purina-2-carboxamida

-69-

5



10

Se calentó a 60°C en atmósfera de monóxido de carbono a 345 kPa en un recipiente herméticamente cerrado durante 18 horas una mezcla de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-N-(2,2-difeniletíl)-2-yodo-9H-purin-6-amina (1,0 g, 1,37 mmol) (Preparación 5), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio(II) (complejo 1:1 con diclorometano) (0,1 g, 0,14 mmol), fenetilamina (0,5 g, 4,1 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de hexano : acetato de etilo (2:1, en volumen), cambiando gradualmente hasta hexano : acetato de etilo (1:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título como una espuma (0,72 g).

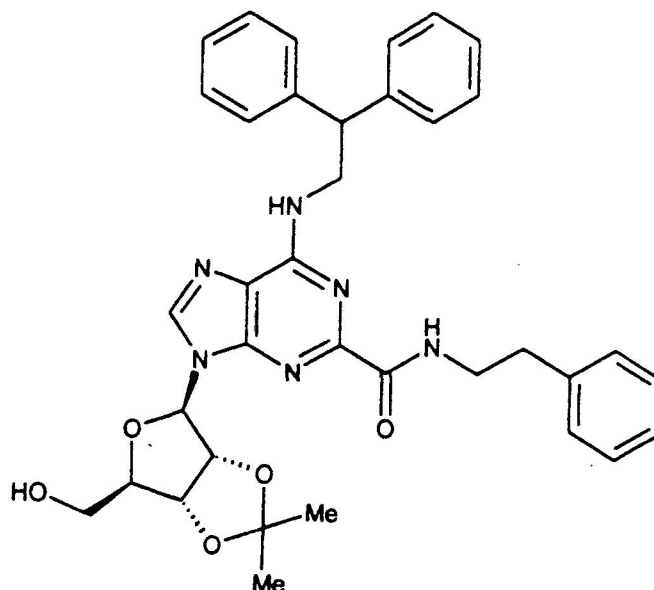
-70-

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,90-8,10 (2H, m), 7,10-7,40 (15H, m), 6,26 (1H, d), 5,78 (1H, m), 5,14 (1H, m), 4,97 (1H, m), 4,10-4,44 (4H, m), 3,88 (1H, dd), 3,82 (1H, dd), 3,73 (2H, q), 2,94 (2H, t), 1,62 (3H, s), 1,38 (3H, s), 0,84 (9H, s), 0,02 (6H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 749.

PREPARACIÓN 7

9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-fenetil-9H-purina-2-carboxamida



Se trató una solución de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-fenetil-9H-purina-2-carboxamida (0,72 g, 0,96 mmol) (Preparación 6) en acetonitrilo (10 ml) con fluoruro de tetra-n-butilamonio

-71-

(1,44 ml, solución 1M en tetrahidrofurano, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se repartió entonces entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase
5 orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron a continuación con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel
10 de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de diclorometano, cambiando de forma gradual hasta diclorometano : metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del
título como una espuma blanquecina (580 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,92 (1H, t), 7,77 (1H, s), 7,02-
15 7,40 (15H, m), 5,94 (1H, s ancho), 5,70-5,85 (2H, m), 5,18-
5,36 (2H, m), 4,52 (1H, s), 3,96-4,38 (4H, m), 3,58-3,92 (3H, m), 2,92 (2H, t), 1,64 (3H, s), 1,37 (3H, s).

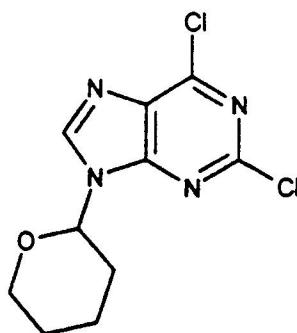
LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 635.

PREPARACIÓN 8

20 2,6-Dicloro-(9-tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

121
121

-72-



5

Se disolvieron 2,6-dicloro-9H-purina (20 g, 0,11 mol) y ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (0,2 g) en acetato de etilo (300 ml), la mezcla se calentó hasta 50°C y se
10 añadió lentamente durante 30 minutos una solución de 2,3-dihidropirano (12,6 ml, 0,14 mol) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y el pH de la solución se ajustó hasta 7 mediante la adición de una solución acuosa
15 saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con pentano, proporcionando el
20 compuesto del título ligeramente impuro como un sólido blanco (30,9 g).

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

PREPARACIÓN 9

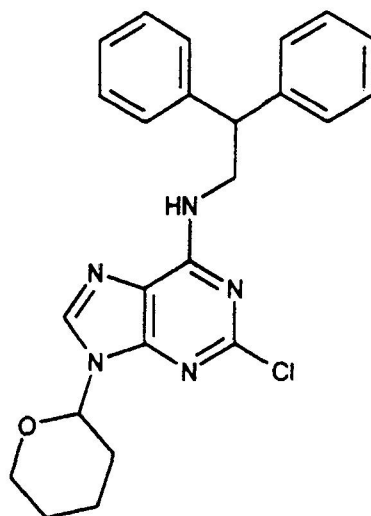
25 2-Cloro-N-(2,2-difeniletíl)-(9-tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-

122
121

-73-

purin-6-amina

5



10

Se trató una solución de 2,6-dicloro-(9-tetrahidro-2H-
piran-2-il)-9H-purina (Preparación 8) (30,9 g, 0,11 mol) en
alcohol isopropílico (600 ml) con N-etil-N-isopropil-2-
propanamina (47,5 ml, 0,27 mol) y 2,2-difeniletilamina (24,8
15 g, 0,13 mol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo
durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida
y el residuo se destiló azeotrópicamente con acetato de
etilo. El residuo se purificó a continuación por
cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con
20 un sistema de gradiente de acetato de etilo : hexano (40:60,
en volumen), cambiando de forma gradual hasta acetato de
etilo : hexano (60:40, en volumen), proporcionando el
compuesto del título como una espuma (49,7 g).

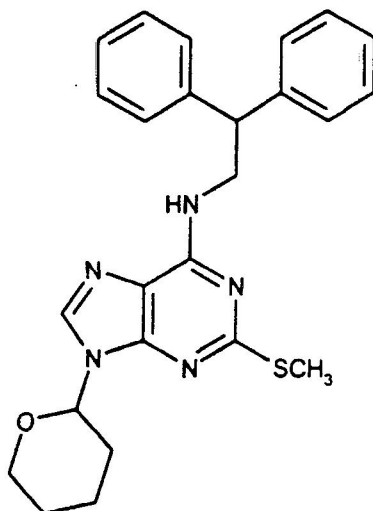
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,95-7,75 (1H, s ancho),
25 7,35-7,15 (10H, m), 5,80-5,70 (1H, s ancho), 5,65 (1H, d),

-74-

4,35 (1H, m), 4,30-4,18 (1H, s ancho), 4,10 (1H, d), 3,70 (1H, t), 2,05-1,95 (2H, m), 1,95-1,80 (1H, m), 1,80-1,55 (3H, m).

PREPARACIÓN 10

5 N-(2,2-Difeniletil)-2-(metilsulfanil)-(9-tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



10
15
20
25 Se trató una solución de 2-cloro-N-(2,2-difeniletil)-(9-tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (Preparación 9) (49,7 g, 0,11 mol) y N,N-dimetilformamida seca (200 ml) con tiometóxido sódico (10 g, 0,14 mol) y la mezcla resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 90 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se calentó a 100°C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (1000 ml). Se formó una suspensión que se extrajo con éter dietílico

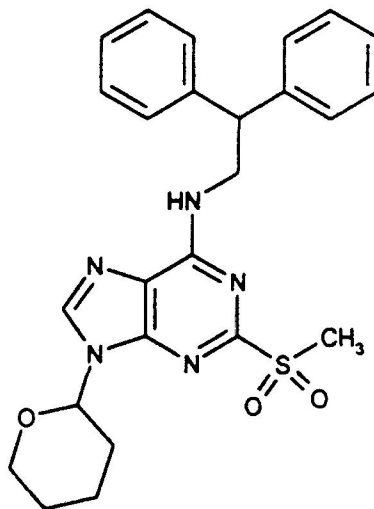
-75-

(2x500 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con éter dietílico y luego con pentano proporcionando el compuesto del título como una espuma (48,9 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (1H, s), 7,20-7,10 (10H, m), 5,70-5,55 (2H, d), 4,40-4,20 (3H, m), 4,20-4,05 (1H, m), 3,80-3,65 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,15-1,90 (3H, m), 1,90-1,60 (3H, m).

PREPARACIÓN 11

N-(2,2-Difeniletil)-2-(metilsulfonil)-(9-tetrahidro-2H-pirano-2-il)-9H-purin-6-amina



Se añadió gota a gota durante 2 horas una solución de OxoneTM (peroximonosulfato potásico) (44 g, 71,7 mmol) en

125
#

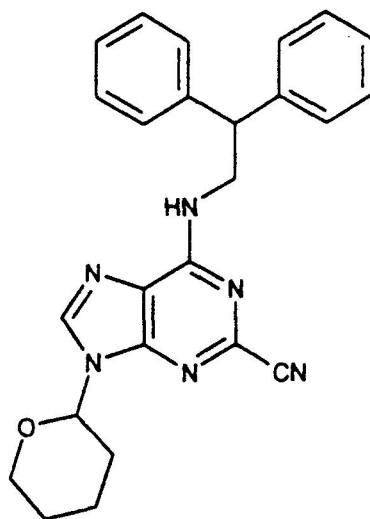
agua (200 ml) a una solución de N-(2,2-difeniletil)-2-(metilsulfanil)-(9-tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (Preparación 10) (25 g, 56,2 mmol), bicarbonato sódico (20 g, 238 mmol), acetona (1000 ml) y agua (250 ml). La mezcla
5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtró y el residuo se lavó con acetona. La acetona se eliminó del filtrado por evaporación a presión reducida y el residuo acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo y luego con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se
10 lavaron con salmuera, se secaron usando sulfato magnésico anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y pentano y luego se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco
15 (20,32 g):

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,35-7,15 (10H, m), 6,05-5,95 (1H, s ancho), 5,75 (1H, d), 4,40-4,35 (1H, m), 4,35-4,20 (2H, s ancho), 4,15-4,05 (1H, m), 3,75 (1H, t), 3,30 (3H, s), 2,18-2,05 (1H, m), 2,05-1,98 (1H, m), 1,98-1,80
20 (1H, m), 1,80-1,60 (3H, m).

PREPARACIÓN 12

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

-77-



10

Se trató con cianuro potásico (5,5 g, 84,6 mmol) una solución de N-(2,2-difeniletil)-2-(metilsulfonil)-(9-tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (Preparación 11) (20,1 g, 42,1 mmol) y N,N-dimetilformamida seca (100 ml) y la mezcla se calentó a 120°C durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (1000 ml) y se continuó agitando durante otra hora más. El sólido resultante se separó lentamente por filtración y se lavó varias veces con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con agua, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con éter dietílico (dos veces) proporcionando el compuesto del título como un aceite (17 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (1H, s), 7,40-7,20

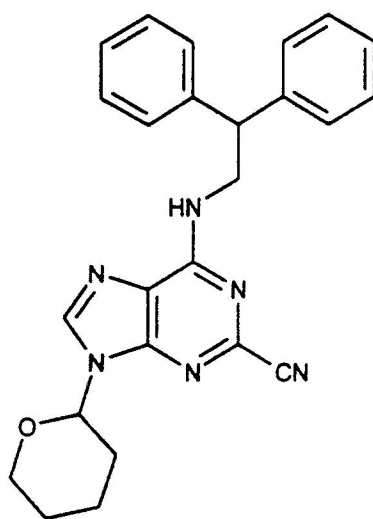
-78-

(10H, m), 6,00-5,75 (1H, s ancho), 5,70 (1H, d), 4,40-4,20 (3H, m), 4,20-4,10 (1H, m), 3,80-3,70 (1H, m), 2,20-1,90 (3H, m), 1,90-1,60 (3H, m).

PREPARACIÓN 13

5 6-[(2,2-Difeniletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo

10



15

Se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 6 horas una solución de 2-cloro-N-(2,2-difeniletil)-(9-tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (Preparación 9) (1,0 g, 2,31 mmol), cianuro de cinc (0,162 g, 1,38 mmol), trietilamina (0,28 g, 2,77 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,133 g, 0,12 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa 2M de hidróxido sódico (100 ml). La capa

20

25

-79-

orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida. La mezcla resultante 1:1 de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo y 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo (por ejemplo, véase la Preparación 15) se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un sistema de gradiente de acetato de etilo : hexano (40:60, en volumen), cambiando de forma gradual hasta acetato de etilo : hexano (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,4 g).

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

15

PREPARACIÓN 14

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

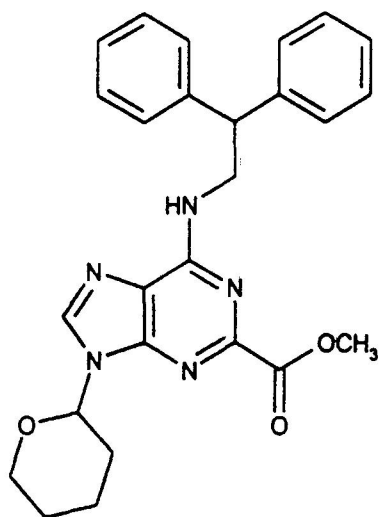
20

25

129
121

-80-

5



10

Se trató con metóxido sódico (0,14 g, 2,59 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 12 ó 13) (1,00 g, 2,36 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. El análisis por TLC (Cromatografía en Capa Fina) mostró que todavía había presente parte del material de partida y por tanto se añadió más metóxido sódico (64 mg, 1,18 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron tetrahidrofurano (30 ml) y agua (10 ml) al residuo y se ajustó el pH a 4 mediante la adición de ácido acético glacial (1 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que

25

130
121

-81-

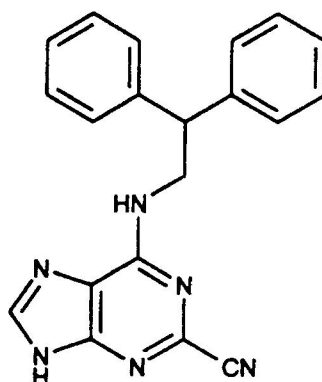
todavía había presente parte del material de partida y por tanto se añadió más ácido acético (0,5 ml) y el calentamiento a reflujo continuó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol (98,5 : 1,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (521 mg).

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

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

PREPARACIÓN 15

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



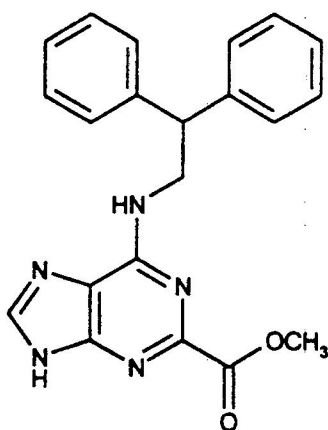
Se trató con solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (50 ml) una solución de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo (Preparación 12 ó 13) (17 g, 40,1 mmol) y etanol (850 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol y el disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida. El residuo se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y pentano y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido (13,6 g).

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

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

PREPARACIÓN 16

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



Se calentó a reflujo durante 24 horas una solución de

-83-

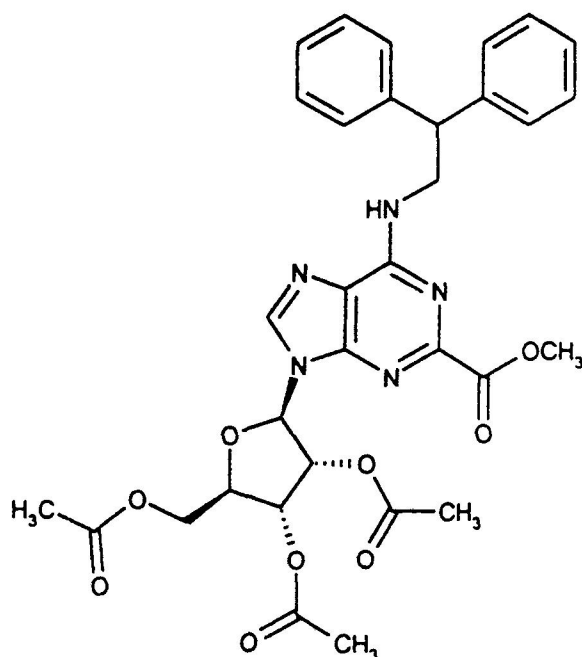
6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carbonitrilo
(Preparación 15) (5,0 g, 14,7 mmol) y metóxido sódico (4,0
g, 74,1 mmol) en metanol (300 ml). Se añadió entonces más
metóxido sódico (2,0 g, 37 mmol) y metanol (100 ml) y se
5 continuó calentando durante otras 24 horas. La mezcla de
reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión
reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (375
ml), se añadió solución acuosa 2M de ácido clorhídrico (125
ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24
10 horas. El tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y
se ajustó el pH de la suspensión a 7 con solución acuosa
saturada de bicarbonato sódico. Se añadió entonces acetato
de etilo (100 ml) y el sólido blanco suspendido se separó por
filtración, se lavó con un poco de agua y luego con acetato
15 de etilo y se secó. La purificación por cromatografía en
columna sobre gel de sílice, eluyendo con un sistema de
gradiente de diclorometano : metanol (90:10, en volumen),
cambiando de forma gradual hasta diclorometano : metanol
(75:25, en volumen) proporcionó el compuesto del título como
20 un sólido blanco (1,25 g), (la evaporación del filtrado de
acetato de etilo proporcionó 2,6 g del material de partida).

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

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

PREPARACIÓN 17

9-{(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]-
tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9*H*-purina-2-
carboxilato de metilo



Se trató con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (4,8 ml, 19,6 mmol) una suspensión de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9*H*-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 16) (1,5 g, 4,02 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en tolueno anhidro (40 ml) y se añadieron 1,2,3,5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa (1,65 g, 5,19 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,98 ml, 5,43 mmol). La solución

-85-

resultante se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La
5 capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una elución en gradiente con acetato de etilo : pentano (70:30, en volumen), y luego
10 acetato de etilo : pentano (80:20, en volumen), y luego acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título como una espuma (2,05 g).

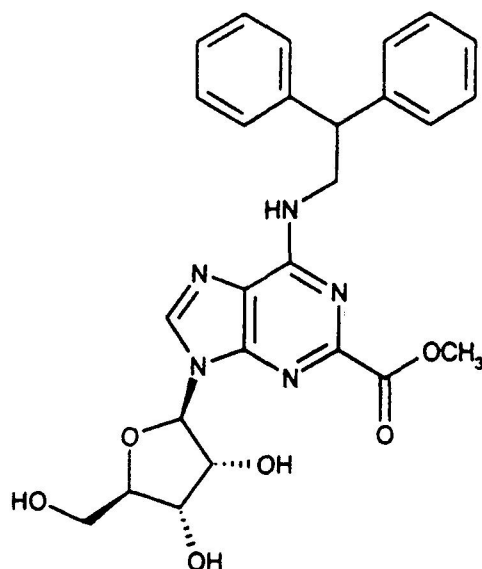
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (1H, s ancho), 7,35-7,20 (11H, m), 6,25 (1H, m), 5,85-5,70 (3H, m), 4,50-4,30
15 (5H, m), 4,00 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,05 (3H, s).

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

PREPARACIÓN 18

9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahydro-2-
20 furanil]-6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo

-86-



10

Se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas una solución de 9-{(2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(acetiloxi)-5-[(acetiloxi)metil]-tetrahidro-2-furanil}-6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxilato de metilo (Preparación 17) (2,0 g, 3,17 mmol), carbonato sódico (35 mg) y metanol seco (40 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una elución en gradiente con diclorometano : metanol (94:6, en volumen) y luego diclorometano : metanol (92:8, en volumen), proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco (1,5 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (1H, s ancho), 7,35-7,20 (10H, m), 5,95 (1H, s ancho), 5,75 (2H, m), 5,10 (1H, m), 4,90 (1H, s ancho), 4,40 (3H, m), 4,30 (1H, s), 4,15 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,80-3,70 (4H, m), 3,15 (1H, s).

136
1957

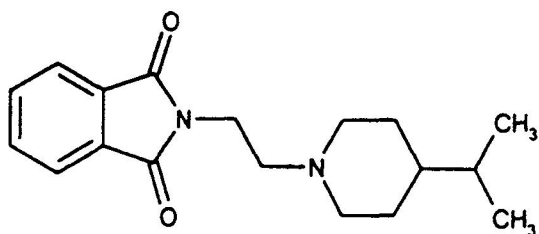
-87-

LRMS (termonebulización): m/z $[MNa^+]$ 528.

PREPARACIÓN 19

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

5



10 Se calentó a reflujo durante 2,5 horas y luego se agitó
durante toda la noche a temperatura ambiente, una solución
de 4-isopropilpiperidina (3,3 g, 20,2 mmol), 2-
bromoetilftalimida (5,4 g, 21,3 mmol), carbonato potásico
(5,9 g, 45,4 mmol) y acetonitrilo (100 ml). El disolvente se
15 eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre
acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica
se separó y la capa acuosa se extrajo con más acetato de
etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron
(Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó evaporando a presión
20 reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía
en columna sobre gel de sílice con un sistema de gradiente
de diclorometano, cambiando a diclorometano : éter dietílico
(50:50, en volumen) cambiando hasta éter dietílico y
proporcionando el compuesto del título (3,3 g).

25 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,80 (2H, m), 7,70 (2H, m),

137
7/6

-88-

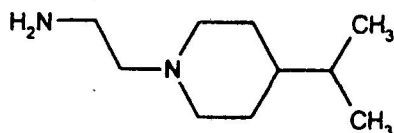
3,80 (2H, t), 3,00 (2H, m), 2,60 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,40 (1H, m), 1,20 (2H, qd), 0,95 (1H, m), 0,80 (6H, d).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 301.

5

PREPARACIÓN 20

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



10

Se calentó a reflujo durante tres horas una solución de 2-[2-(4-isopropil-1-piperidinil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Preparación 19) (3,2 g, 10,6 mmol) en una solución al 33% peso/peso de metilamina en etanol (60 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, luego se añadió etanol (60 ml) y se eliminó de nuevo el disolvente a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano (100 ml) y el sólido se separó por filtración. Este se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano : metanol : solución de NH₃ acuosa 0,88 (90:10:1, en volumen), proporcionando un aceite incoloro. La destilación con un condensador de bolas (150-160°C, 30 mmHg) proporcionó el compuesto del título (1,0 g, 55%).

25

138
127

-89-

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

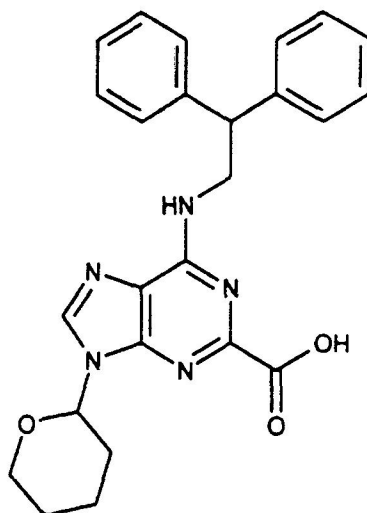
LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 171.

5

PREPARACIÓN 21

Ácido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carboxílico

10



15

Se añadió una solución de hidróxido sódico (33,3 g, 0,83 moles) en agua desionizada (110 ml) a una suspensión de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carbonitrilo (176 g, 0,415 moles) (Preparación 13) en alcohol metilado industrial (770 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas, tiempo durante el cual se formó una solución transparente. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 16 horas, lo cual proporcionó la formación de un precipitado. Se añadió

20
25

-90-

entonces agua (200 ml) y la mezcla se destiló a presión atmosférica. Durante el transcurso de la destilación, se añadió agua (500 ml) periódicamente a la mezcla y se recogieron un total de 720 ml de destilado. La mezcla

5 resultante se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación y se formó un precipitado espeso. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y el sólido se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con una solución de agua desionizada (225 ml) y alcohol metilado

10 industrial (25 ml). La torta del filtro húmeda se suspendió en una mezcla de agua desionizada (965 ml) y diclorometano (965 ml) y se ajustó el pH de la mezcla a pH 1,2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (300

15 ml). Las fases orgánicas se reunieron y el disolvente se destiló a presión atmosférica hasta que se recogieron 750 ml de destilado. Se añadió acetato de etilo (1100 ml) y la destilación continuó hasta que se recogieron otros 750 ml de destilado y se formó un precipitado blancuzco. La suspensión

20 resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se enfrió de nuevo en un baño de hielo. El sólido se recogió por filtración y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo frío (2 x 350 ml). El sólido resultante se secó en una estufa a 70°C a presión reducida proporcionando el compuesto del

25 título como un sólido blancuzco (163 g), p.f. 155°C (con

descomposición).

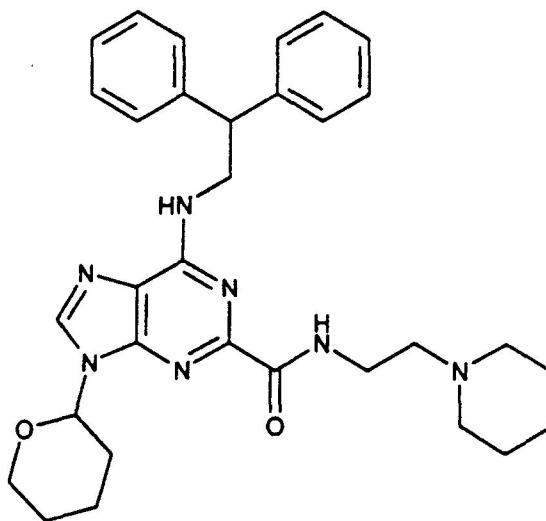
LRMS (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH⁺] 444.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (1H, s), 7,40-7,10 (10H, m), 6,30 (1H, s ancho), 5,90 (1H, d), 4,50-4,20 (3H, m), 4,15 (1H, d ancho), 3,80 (1H, t ancho), 2,10-1,60 (6H, m).

PREPARACIÓN 22

6-[(2,2-Difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carboxamida

15



20 Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (109 g, 0,672 moles) en dos porciones durante 10 minutos a una suspensión de ácido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carboxílico (249 g, 0,561 moles) (Preparación 21) en tetrahidrofurano anhidro (2500 ml). La mezcla resultante
25 se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno,

141
144

-92-

después de lo cual, el sólido se disolvió gradualmente produciendo una solución turbia de color naranja pálido. Después de agitar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió una solución
5 transparente de 2-(1-piperidinil)etilamina (86,4 g, 0,674 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), durante un período de 55 minutos, tiempo durante el cual se formó una solución de color naranja claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 17,5 horas. Se
10 añadió entonces agua desionizada (10 ml) y la mezcla de reacción se destiló entonces a presión atmosférica hasta que se recogieron aproximadamente 2400 ml de destilado. Al aceite color ámbar resultante se añadió isopropanol (2000 ml) y se continuó con la destilación a presión atmosférica hasta que
15 se habían recogido aproximadamente 50 ml de destilado. La solución de color naranja oscuro resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadió más isopropanol (600 ml) proporcionando una solución del compuesto del título en isopropanol que se puede usar directamente sin purificación
20 adicional.

Se preparó una muestra analítica por el siguiente procedimiento. Se concentró a presión reducida hasta dar un aceite una muestra de la solución anteriormente citada del compuesto del título en isopropanol. El aceite se disolvió
25 en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y

102
#

-93-

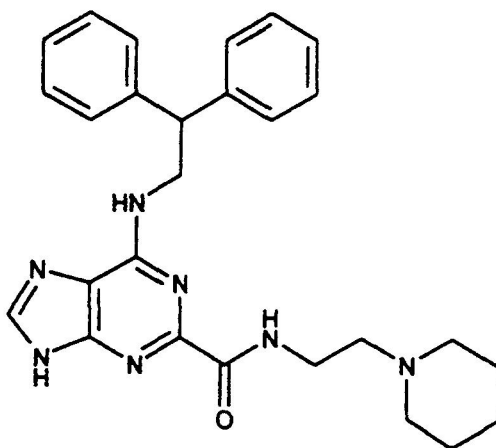
solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite. Si fuera necesario, el compuesto del título se podría purificar adicionalmente usando procedimientos cromatográficos de preparación, por ejemplo, por cromatografía ultrarrápida.

LRMS (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH⁺] 554.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (1H, s ancho), 8,00 (1H, s), 7,40-7,15 (10H, m), 6,00-5,80 (2H, d ancho), 4,50-4,20 (3H, m), 4,10 (1H, d ancho), 3,80 (1H, t ancho), 3,55 (2H, q), 2,55 (2H, t), 2,50-2,25 (4H, m), 2,20-1,60 (6H, m), 1,60-1,25 (6H, m).

PREPARACIÓN 23

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



143
77

-94-

Se añadió agua desionizada (1320 ml) durante un período de 5 minutos para formar una solución turbia de color ámbar pálido a una solución de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carboxamida (se supone que son 311 g, 0,561 moles) en isopropanol (aproximadamente 2600 ml), obtenido de la Preparación 22. A esta mezcla agitada se añadió ácido trifluoroacético (257 ml, 3,34 moles) durante un período de 30 minutos de modo que el pH de la mezcla de reacción fuera inferior a 2. La mezcla resultante se calentó entonces a reflujo durante 1 hora, tiempo durante el que se formó una suspensión. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió lentamente a la suspensión agitada solución acuosa de hidróxido sódico (317 ml de una solución 10M, 3,17 moles), durante un período 30 minutos hasta que el pH de la mezcla llegó a 11. El pH se ajustó a pH 10 mediante la adición de ácido trifluoroacético (4 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 78°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante un período de 3 horas con agitación. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol (2 x 350 ml). La torta del filtro húmeda se suspendió entonces en 1-propanol (5000 ml) y se calentó a reflujo, tiempo durante el cual se formó una solución. La mezcla se destiló a presión atmosférica hasta que se recogieron 1800 ml de

144
27

-95-

destilado. Se añadió más 1-propanol (1800 ml) a la mezcla y continuó la destilación hasta que se obtuvieron 2200 ml de destilado. La destilación se interrumpió y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 16 horas con
5 agitación, tiempo durante el cual se produjo la cristalización. La suspensión resultante se enfrió hasta 8°C en un baño de hielo y el sólido se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó con 1-propanol (1000 ml) y luego se secó a 70°C a presión reducida, proporcionando el
10 compuesto del título como un sólido blanquecino (206 g), p.f. 222°C.

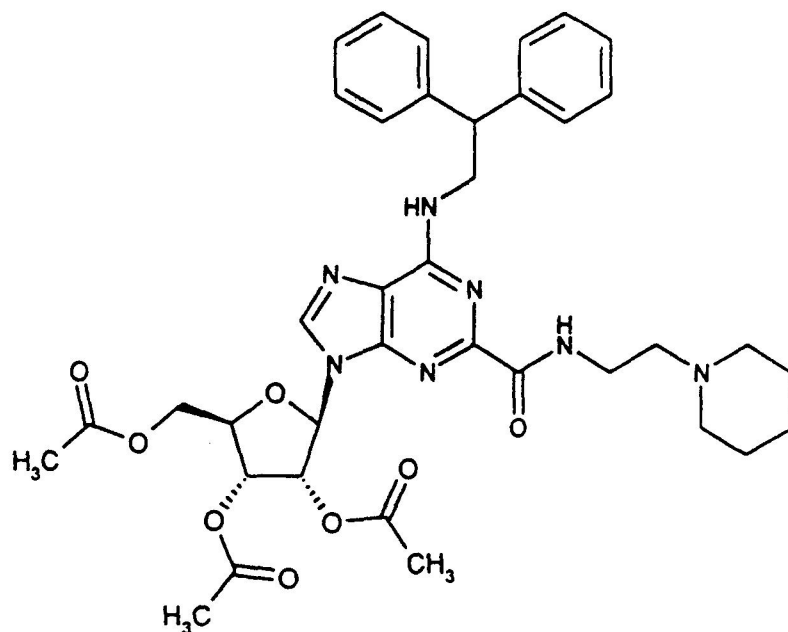
LRMS (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH⁺] 470

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 15,25 (1H, s ancho), 8,55
15 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s), 7,40-7,15 (10H, m), 5,90 (1H, s ancho), 4,50-4,25 (3H, m), 3,60 (2H, q), 2,55 (2H, t), 2,50-2,30 (4H, m), 1,50-1,20 (6H, m).

PREPARACIÓN 24

6-[(2,2-Difeniletíl)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9-
20 (2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-9H-purina-2-carboxamida

-96-



Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (200 g, 0,900 moles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (200 ml) durante un período de 15 minutos a una suspensión agitada de 6-[(2,2-difeniletil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-9H-purina-2-carboxamida (200 g, 0,426 moles) (Preparación 23) en 1,2-dimetoxietano anhidro (800 ml) en atmósfera de nitrógeno. Durante la adición, todo el sólido se disolvió para dar una solución rojo intenso/ámbar y la temperatura de reacción ascendió de 20°C a 31,5°C. La mezcla resultante se calentó hasta 55-60°C y se añadió durante un período de 40 minutos una solución de 1,2,3,5-tetra-O-acetil-beta-D-ribofuranosa (163 g, 0,512 moles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (400 ml). El aparato de adición se aclaró en la mezcla de reacción con 1,2-dimetoxietano anhidro (200 ml).

146
244

-97-

La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Esta solución de reacción bruta se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante que contenía el compuesto del
5 título se puede usar directamente sin purificación adicional.

Se obtuvo una muestra analítica de la siguiente forma. Se añadió una muestra de la solución anteriormente citada a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se
10 lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando una espuma marrón claro. El producto bruto se purificó adicionalmente usando procedimientos cromatográficos de preparación, por ejemplo, por
15 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de 5:95, cambiando hasta 15:85, en volumen, de metanol : diclorometano como fase móvil, dando el compuesto del título como una espuma incolora.

LRMS (ionización química a presión atmosférica
20 positiva): m/z [MH⁺] 728.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (1H, s ancho), 7,95 (1H, s), 7,40-7,15 (10H, m), 6,35 (1H, s ancho), 5,90-5,70 (2H, m), 5,70-5,55 (1H, m), 4,55-4,20 (6H, m), 3,55 (2H, q), 2,55 (2H, t), 2,50-2,30 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,05 (6H, s
25 ancho), 1,60-1,20 (6H, m).

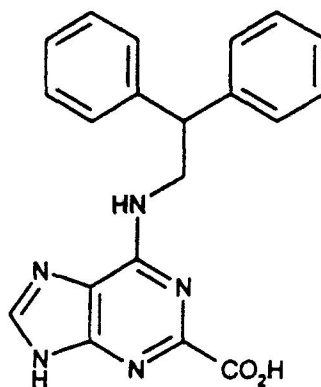
142
241
1773

-98-

PREPARACIÓN 25

Ácido 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-carboxílico

5



10 Se añadió hidróxido sódico (1,2 g, 0,13 moles) a una
suspensión de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purina-2-
carbonitrilo (12,5 g, 0,0368 moles) (Preparación 15) en una
mezcla de alcohol industrial metilado (80 ml) y agua
desionizada (35 ml) y la mezcla resultante se calentó a
15 reflujo durante 17 horas, tiempo durante el cual se formó una
solución transparente. La mezcla se enfrió hasta temperatura
ambiente y se acidificó mediante la adición de solución
acuosa 1M de ácido clorhídrico (105 ml) dando una suspensión.
El sólido se recogió por filtración y se secó a presión
20 reducida a 50°C, dando el compuesto del título como un sólido
incoloro (13,5 g), p.f. 241-249°C.

LRMS (ionización química a presión atmosférica
negativa): m/z [M-H] 358.

RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,20 (1H, s ancho), 7,75
25 (1H, t ancho), 7,40-7,00 (10H, m), 4,65-4,40 (1H, m), 4,25-

-99-

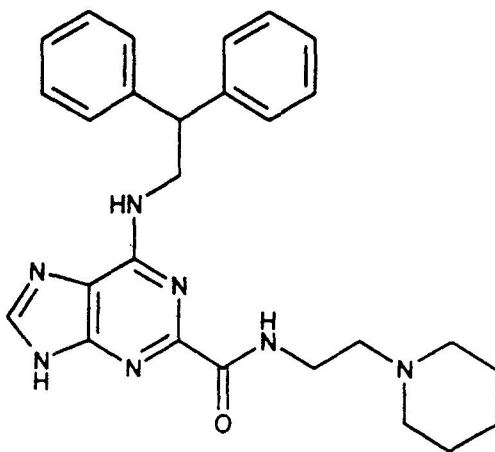
4,05 (2H, m).

PREPARACIÓN 26

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

5

10



Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,24 g, 1,48 mmol) a una suspensión de ácido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purina-2-carboxílico (0,52 g, 1,45 mmol) (Preparación 25) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A esta mezcla se añadió 2-(1-piperidinil)etilamina (0,206 ml, 1,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando un aceite que se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Las capas se separaron seguidamente y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron a

-100-

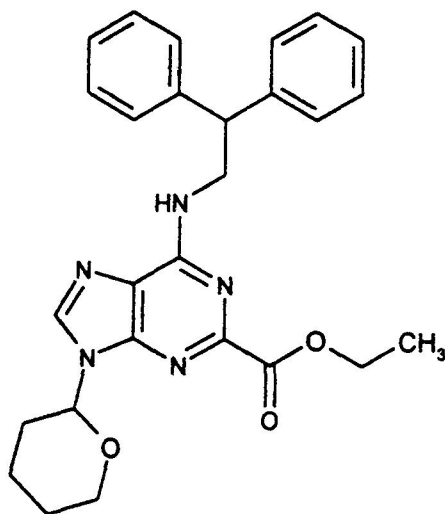
continuación sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y luego se secaron (MgSO_4). El disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido pardo (0,10 g). Si se considera necesario, se puede realizar la purificación de este material por recristalización en 1-propanol.

LRMS (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH^+] 470.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 15,25 (1H, s ancho), 8,55 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s), 7,40-7,15 (10H, m), 5,90 (1H, s ancho), 4,50-4,25 (3H, m), 3,60 (2H, q), 2,55 (2H, t), 2,50-2,30 (4H, m), 1,50-1,20 (6H, m).

PREPARACIÓN 27

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



-101-

Se calentó a 120°C en atmósfera de monóxido de carbono a 1725 kPa durante 18 horas una mezcla de 2-cloro-N-(2,2-difeniletil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (10 g, 23 mmol) (Preparación 9), trietilamina (9,6 ml, 69 mmol), acetato de paladio(II) (0,0103 g, 0,046 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,376 g, 0,69 mmol) en etanol (46 ml). La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas y se recogió el sólido por filtración y se lavó con etanol (20 ml). Este material se secó entonces a presión reducida dando un sólido blancuzco (9,5 g). Se suspendió una porción de este sólido (8,5 g) en acetato de etilo (170 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró entonces a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido color tostado (6,45 g). Se cristalizó una porción de este material (0,7 g) en etanol (3 ml) dando el compuesto del título como un sólido incoloro (0,54 g), p.f. 138-140°C.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (1H, s), 7,45-7,15 (10H, m), 5,95-5,80 (2H, m), 4,60-4,30 (5H, m), 4,15 (1H, d ancho), 3,80 (1H, t ancho), 2,20-1,60 (6H, m), 1,50 (3H, t).

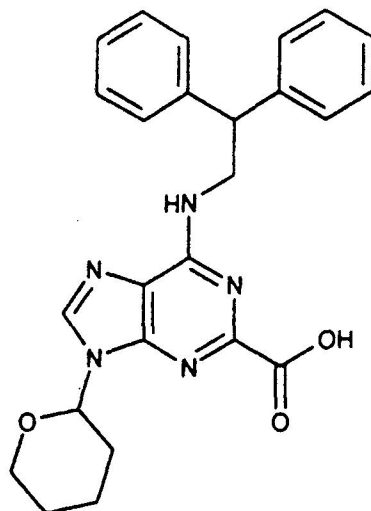
LRMS (ionización química a presión atmosférica positiva): m/z [MH^+] 472.

25

PREPARACIÓN 28

-102-

Ácido 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(tetrahidro-2H-píran-2-il)-9H-purina-2-carboxílico



Se añadió agua desionizada (0,08 ml), seguido por solución acuosa 10M de hidróxido sódico (0,23 ml, 2,3 mmol) a una suspensión de 6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9-(tetrahidro-2H-píran-2-il)-9H-purina-2-carboxilato de etilo (0,55 g, 1,16 mmol) (Preparación 27) en alcohol industrial metilado (2,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 18 horas, tiempo durante el cual se formó una pasta espesa. A esta mezcla se añadió diclorometano (10 ml) y se ajustó el pH a 2 mediante la adición de solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron entonces (MgSO₄) y se eliminó el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título como una espuma color

152
~~151~~

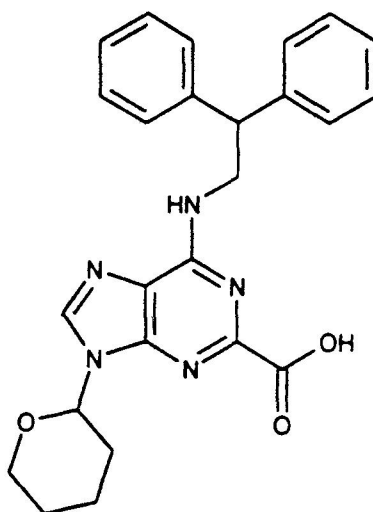
tostado (0,43 g) que era idéntica por RMN de ¹H, cromatografía líquida de alta resolución, espectrometría de masas y cromatografía en capa fina al compuesto preparado en la Preparación 21.

5

PREPARACIÓN 29

Ácido 6-[(2,2-difeniletil)amino]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina-2-carboxílico

10



15

Se calentó a 140°C en atmósfera de monóxido de carbono a 1725 kPa durante 12 horas una mezcla de 2-cloro-N-(2,2-difeniletil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (0,87 g, 2 mmol) (Preparación 9), acetato de paladio(II) (0,002 g, 0,009 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,033 g, 0,06 mmol), solución acuosa 10M de hidróxido sódico (0,6 ml, 6 mmol) y tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y en reposo durante 16 días, tiempo durante el que se formó una suspensión. El

20

25

13
257

sólido se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). Este material se añadió a una mezcla de diclorometano (35 ml) y agua (25 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 1 mediante la adición de solución acuosa
5 diluida de ácido clorhídrico con agitación. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida dando el compuesto del título como una espuma color ámbar (0,45 g) que era
10 idéntica por RMN de ^1H , cromatografía líquida de alta resolución, espectrometría de masas y cromatografía en capa fina al compuesto preparado en la Preparación 21.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Los compuestos de los Ejemplos anteriores se ensayaron
15 para determinar su actividad antiinflamatoria para inhibir la función neutrófila (lo cual indica actividad agonista del receptor A2a) por el procedimiento descrito en la página 26 y todos tuvieron una IC_{50} inferior a 1 micromolar.

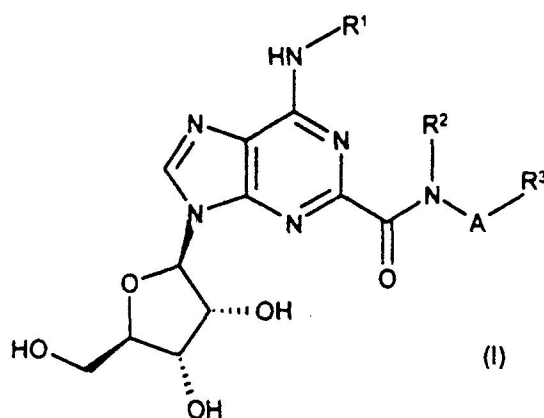
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

5

10



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

R² es H o alquilo C₁-C₆;

A es alquileno C₁-C₆;

20 R³ es (i) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -COOR⁴, -CN, -CONR⁴R⁴, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo o naftilo, estando dichos cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, fenilo, (alcoxi C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), R⁴R⁴N(alquilo C₁-C₆), halo(alquilo C₁-C₆), fluoro(alcoxi C₁-C₆),
25 alcanoílo C₂-C₅, halo, -OR⁴, ciano, -COOR⁴, cicloalquilo C₃-C₈,

-S(O)_mR⁵, -NR⁴R⁴, -SO₂NR⁴R⁴, -CONR⁴R⁴, -NR⁴COR⁵ o -NR⁴SO₂R⁵,
o (ii) cuando A es alquileo C₂-C₆, -NR⁴R⁴, -OR⁴, -OCOR⁵,
-SO₂R⁵, -SO₂NR⁴R⁴ o -NR⁴COR⁵,

o (iii) un heterociclo mono o bicíclico con el anillo de 4
5 a 11 miembros unido por un C que tiene de 1 a 4 átomos de
nitrógeno en el anillo, o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo
de oxígeno o 1 átomo de azufre en el anillo, estando
opcionalmente sustituido en el C con oxo, (alcoxi C₁-
C₆) (alquilo C₁-C₆), R⁶R⁶N(alquilo C₁-C₆), halo(alquilo C₁-C₆),
10 fluoro(alcoxi C₁-C₆), fluoro(alcanoílo C₂-C₅), halo, ciano,
-OR⁶, R⁷, -COR⁶, -NR⁶R⁶, -COOR⁶, -S(O)_mR⁷, -SO₂NR⁶R⁶, -CONR⁶R⁶,
-NR⁶SO₂R⁷ o -NR⁶COR⁷ y opcionalmente sustituido en el N con
(alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), R⁶R⁶N(alquilo C₂-C₆), halo(alquilo
C₁-C₆), fluoro(alcanoílo C₂-C₅), R⁷, -COR⁶, -COOR⁷, -SO₂R⁷,
15 -SO₂NR⁶R⁶ o -CONR⁶R⁶,

o (iv) cuando A es alquileo C₂-C₆, azetidino, pirrolidinilo,
piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo
o morfolinilo unido por el N, estando cada uno opcionalmente
sustituido en el C con alquilo C₁-C₆, fenilo, (alcoxi C₁-
20 C₆) (alquilo C₁-C₆), R⁴R⁴N(alquilo C₁-C₆), halo(alquilo C₁-C₆),
fluoro(alcoxi C₁-C₆), alcanoílo C₂-C₅, halo, -OR⁴, ciano,
-COOR⁴, cicloalquilo C₃-C₈, -S(O)_mR⁵, -NR⁴R⁴, -SO₂NR⁴R⁴,
-CONR⁴R⁴, -NR⁴COR⁵ o -NR⁴SO₂R⁵, y estando dichos piperazinilo
y homopiperazinilo opcionalmente sustituidos en el N con
25 alquilo C₁-C₆, fenilo, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₂-C₆),

R^4R^4N (alquilo C_2-C_6), fluoro(alquilo C_1-C_6), alcanóilo C_2-C_5 ,

$-COOR^5$, cicloalquilo C_3-C_8 , $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^4R^4$ o $-CONR^4R^4$;

R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

R^5 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o fenilo;

5 R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo o
het;

R^7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo o het;

m es 0, 1 ó 2; y

"het", usado en las definiciones de R^6 y R^7 , significa
10 pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo,
tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo,
pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo,
isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo,
quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo o quinoxalinilo,
15 unido por el C, estando cada uno opcionalmente sustituido con
alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ciano o halo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 ó 2
sustituyentes fenilo.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que
 R^1 es 2,2-difeniletilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es H.

5. Un compuesto según una cualquiera de las
25 reivindicaciones anteriores, en el que A es alquilenos C_1-C_4 .

157
757

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que A es metileno, 1,2-etileno o 1,3-propileno.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que A es 1,2-etileno.

5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido como se define para esta definición en la reivindicación 1; o, cuando A es alquileo C_2-C_6 , R^3 es $-NR^4R^4$, siendo R^4 como se define en la reivindicación 1; o R^3
10 es un heterociclo monocíclico con anillo de 5 a 7 miembros unido por el C, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre, opcionalmente sustituido como se ha definido antes para esta definición en la reivindicación 1; o, cuando
15 A es alquileo C_2-C_6 , R^3 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo unido por el N, cada uno opcionalmente sustituido en el C como se define para esta definición en la reivindicación 1.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que
20 R^3 es fenilo; o, cuando A es alquileo C_2-C_6 , R^3 es $-NR^4R^4$, siendo R^4 es alquilo C_1-C_6 ; o R^3 es un heterociclo aromático monocíclico con anillo de 5 o 6 miembros unido por el C, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, opcionalmente sustituido como se ha definido antes para esta
25 definición en la reivindicación 1; o, cuando A es alquileo

C₂-C₆, R³ es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo unido por el N, cada uno opcionalmente sustituido en el C con alquilo C₁-C₆ o -OR⁴, siendo R⁴ como se ha definido antes en la reivindicación 1.

5 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R³ es fenilo; o, cuando A es alquileno C₂-C₆, R³ es -N(CH₃)₂; o R³ es piridinilo unido por el C opcionalmente sustituido con -OR⁶, R⁷, (alcoxi C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), R⁶R⁷N(alquilo C₁-C₆) o -NR⁶R⁷, siendo R⁶ y R⁷ como se han definido antes en la
10 reivindicación 1; o cuando A es alquileno C₂-C₆, R³ es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R³ es fenilo; o, cuando A es alquileno C₂-C₆, R³ es -N(CH₃)₂;
15 o R³ es 2-piridinilo; o cuando A es alquileno C₂-C₆, R³ es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-isopropilpiperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que, cuando A es alquileno C₂-C₆, R³ es piperidin-1-ilo.

20 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que -A-R³ es fenetilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-piridinilmetilo, 2-(2-piridinil)etilo, 3-(1-pirrolidinil)propilo, 2-(1-piperidinil)etilo, 2-(4-isopropil-1-piperidinil)etilo o 2-(4-morfolinil)etilo.

25 14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que

16)
171

A es alquileno C_2-C_6 .

18. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera
5 de las reivindicaciones anteriores, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18,
10 respectivamente, para usar como medicamento.

20. ^{PA} El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente, para fabricar un medicamento {que tiene
15 actividad como agonista del receptor A2a.}

21. ^X El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente, para fabricar un agente
20 antiinflamatorio.

22. ^X El uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente, para fabricar un medicamento para el
25 tratamiento de una enfermedad respiratoria.

162
7/6

23. El uso según la reivindicación 22, en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, 5 bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

24. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, 10 respectivamente, para fabricar un medicamento para el tratamiento del choque séptico, disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis 15 múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos 20 antiinflamatorios no esteroideos, o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas.

25. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un agonista del receptor A2a, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz 25 de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o

combinación farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente.

26. ⁶⁶ Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente.

27. ⁶⁶ Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar una enfermedad respiratoria, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o combinación farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente.

28. ⁶⁶ Un procedimiento según la reivindicación 27, en el que la enfermedad se selecciona del grupo formado por el síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, bronquiectasia, sinusitis crónica y rinitis.

29. ⁶⁶ Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar el choque séptico,

disfunción eréctil masculina, hipertensión, apoplejía, epilepsia, isquemia cerebral, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión postisquémica, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, dermatitis, dermatitis alérgica, eccema, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis no debida a *Helicobacter pylori*, lesión en el tracto gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos o un trastorno psicótico, o para la cicatrización de heridas, que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o con una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y 18, respectivamente.

30. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, que comprende

a) la reacción de aminocarbonilación de un compuesto de fórmula:

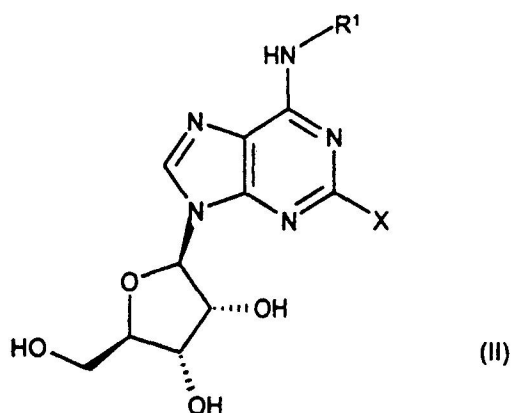
20

25

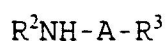
165
1121

-116-

5



en la que R¹ se define como en la reivindicación 1 y X es un grupo saliente adecuado como bromo, yodo, -Sn(alquilo C₁-C₁₂)₃, o CF₃SO₂O-, con un compuesto de fórmula:

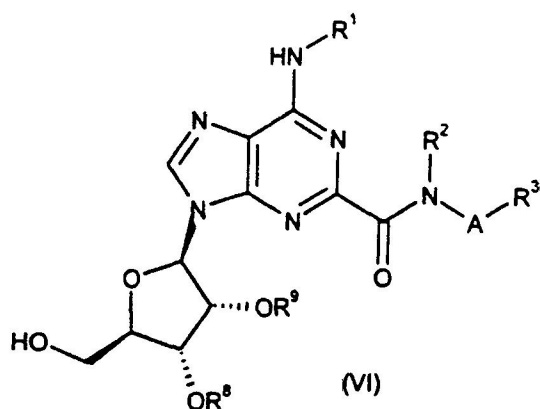


(III)

en la que A, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1, en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de acoplamiento adecuado; o

b) la desprotección de un compuesto de fórmula:

20



en el que A, R¹, R² y R³ son como se definen en la

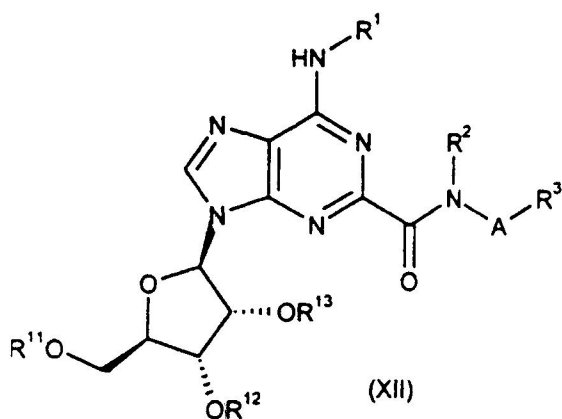
166
175

reivindicación 1, y R^8 y R^9 , cuando se toman por separado, son grupos protectores o, cuando se toman conjuntamente, son un grupo protector; o

c) la desprotección de un compuesto de fórmula:

5

10

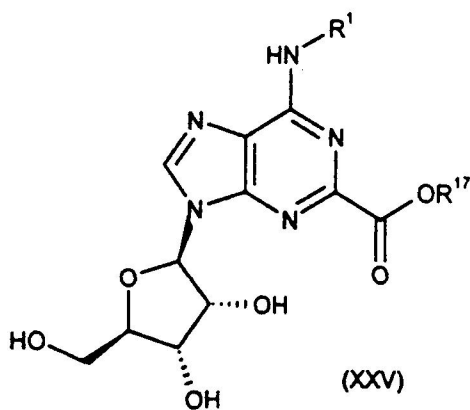


en el que A, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y R^{11} , R^{12} y R^{13} , tomados por separado, son grupos protectores, o R^{11} es un grupo protector y R^{12} y R^{13} , tomados conjuntamente, son un grupo protector: o

15

d) la reacción de un compuesto de fórmula:

20



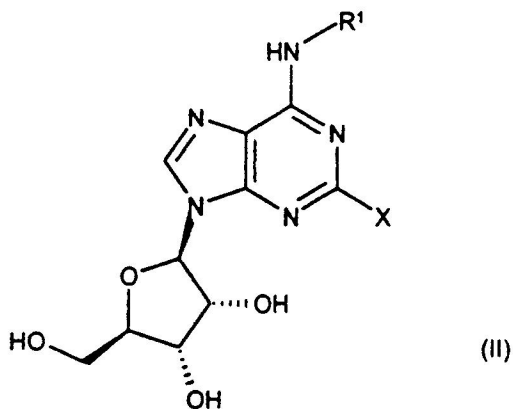
25

en el que R^1 es como se define en la reivindicación 1 y R^{17} es H o un grupo formador de éster, con un compuesto de fórmula (III) como se define en el apartado (a), y, cuando R^{17} es H, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos:

5 estando seguido uno cualquiera de dichos procedimientos opcionalmente por la conversión en una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

31. Un compuesto de fórmula:

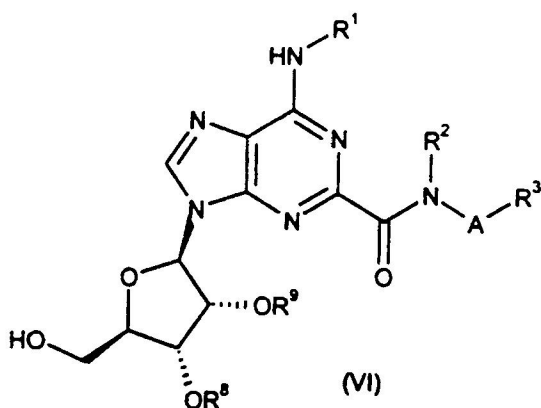
10



15

en el que X es un grupo saliente como bromo, yodo, $-\text{Sn}(\text{alquilo } C_1-C_{12})_3$ o $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}-$; o

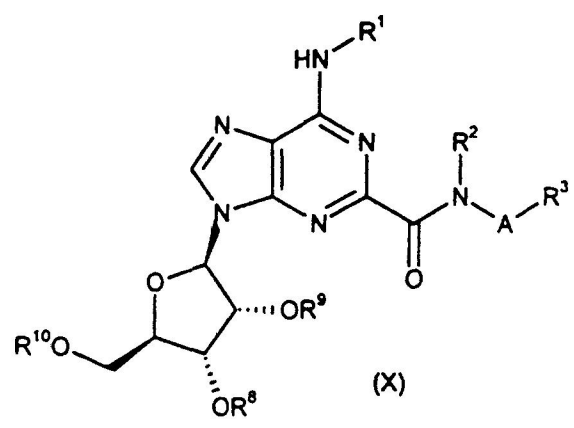
20



25

en el que R^8 y R^9 , cuando se toman por separado, son grupos protectores o, cuando se toman conjuntamente, son un grupo protector; o

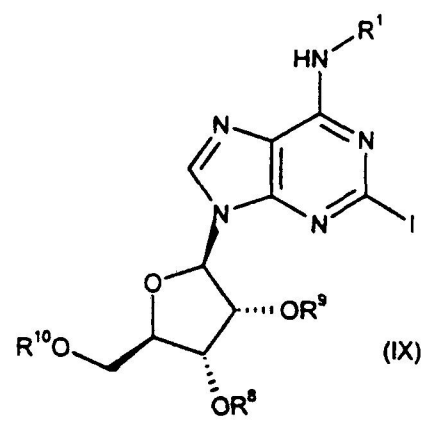
5



10

en el que R^8 y R^9 , cuando se toman por separado, son grupos protectores o, cuando se toman conjuntamente, son un grupo protector, y R^{10} es un grupo protector; o

15



20

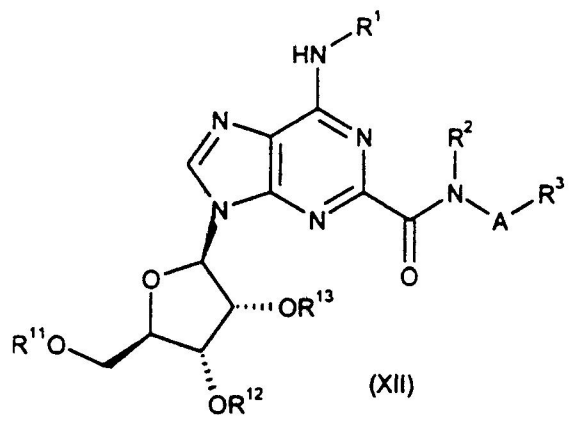
en el que R^8 y R^9 , cuando se toman por separado, son grupos protectores o, cuando se toman conjuntamente, son un grupo protector, y R^{10} es un grupo protector; o

25

177

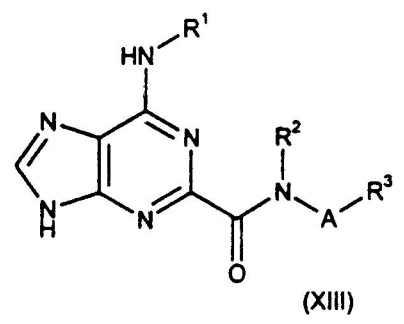
-120-

5



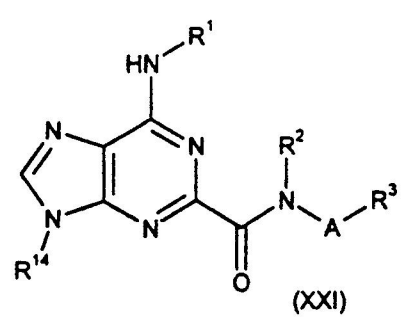
en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} , tomados por separado, son grupos
 10 protectores o, R^{11} es un grupo protector y R^{12} y R^{13} , tomados
 conjuntamente, son un grupo protector; o

15



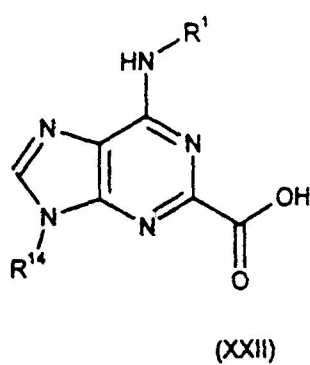
; o

20



25 en el que R^{14} es un grupo protector; o

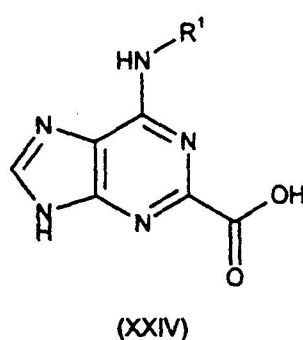
-121-



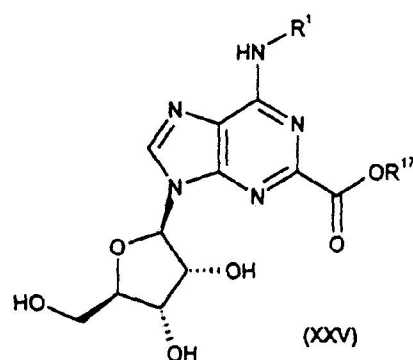
en el que R¹⁴ es un grupo protector:

y A, R¹, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1.

10 32. Un compuesto de fórmula:



; o



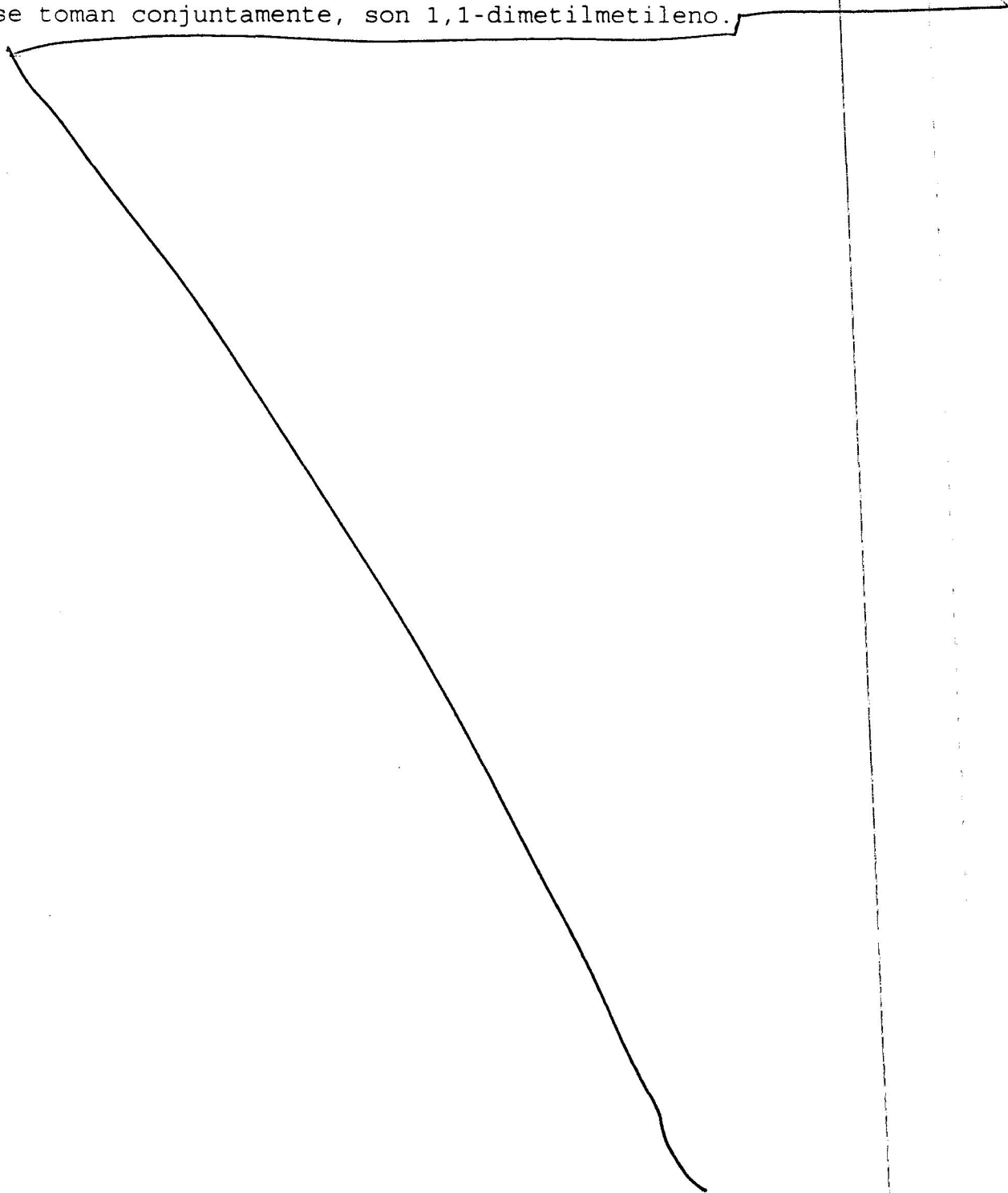
25

reivindicación 31, o (XX) según la reivindicación 32, en la
25 que R¹⁴ es tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

-124-

39. Un compuesto de fórmula (XXV), (XXVI) o (XXVII) según la reivindicación 32, en el que R^{17} es alquilo C_1-C_4 , preferiblemente, metilo o etilo.

40. Un compuesto de fórmula (XXVI) según la
5 reivindicación 32, en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} , cuando se toman por separado, son cada uno acetilo o benzoílo o, R^{12} y R^{13} , cuando se toman conjuntamente, son 1,1-dimetilmetileno.



174
172

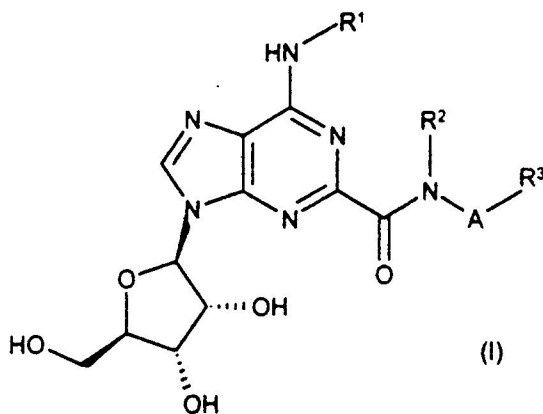
-125-

RESUMEN DE LA INVENCION

DERIVADOS DE PURINA

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula

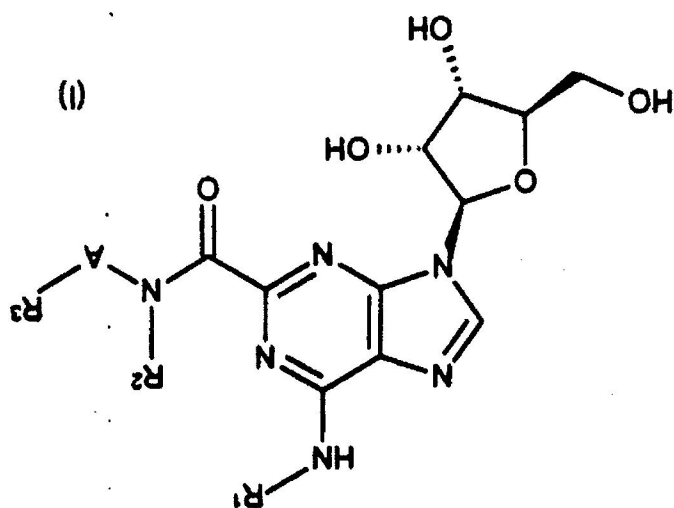
5



10

y a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y a procedimientos para su preparación, a intermedios usados en su preparación, a composiciones que los contienen y a los usos de tales compuestos como agonistas del receptor de la adenosina A2a.

15



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción 49 ☐
- Reivindicaciones 153 ☐
- Resumen 173 ☐
- Comprobante de Pago 3 ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00043004 00000000 Folios: 102
 Fecha (AMD): 2003-05-13 17:04:26
 Tramite : 002 POTENTES : 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogota D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-43884

Fecha: 14 de Junio del 2000.

Se certifica que:

Desde 26 de julio de 1993,
del folio 72.160 al folio 72.165 del
libro de Protocolo N° 240, obra el poder
N° 14.575 conferido por PFIZER INC.,

domiciliado(a) en New York, New York, E.U.A.

al doctor JAMES W.F. RAISBECK y/o ROBERT B.
RAISBECK y/o ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir Si.

Revisado

185
178

2000-06-14
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-43884

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☒ NO ☐ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☒ NO ☐ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00043884

179
2000-08-15

372

CONCEPTO TÉCNICO N° 1377

IPC:A61K 31/52

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 15 de agosto de 2000.

202012

180
187
18

2002-03-22
430

Expediente 00-43884

Auto 2103

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 18 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 13 de Diciembre del 2001.

DISPONE:

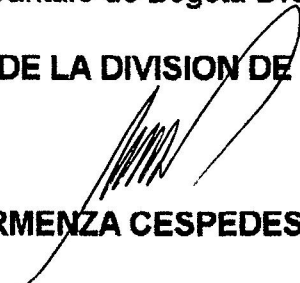
ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., 04-05-02 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 514 (de fecha 22-03-02) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 27-06-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron observaciones por parte de terceros.