(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 401 128**

(51) Int. Cl.:

C07D 473/06 (2006.01)
C07D 473/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006** **E 10172674 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012** **EP 2272848**

(54) Título: **Derivados de xantina como agonistas selectivos de HM74A**

(30) Prioridad:

10.08.2005 GB 0516464
19.04.2006 GB 0607736
21.07.2006 GB 0614569

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2013

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US

(72) Inventor/es:

HATLEY, RICHARD JONATHAN DANIEL;
MASON, ANDREW MCMURTRIE y
PINTO, IVAN LEO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 128 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de xantina como agonistas selectivos de HM74A

La presente invención se refiere a compuestos derivados de xantina, procedimientos para la elaboración de dichos derivados, formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y los compuestos para usar en la terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades en las que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa.

Dislipidemia es un término general que se utiliza para describir personas con perfiles de lipoproteínas anormales. Clínicamente, las clases principales de compuestos utilizados para el tratamiento de pacientes con dislipidemia, y por lo tanto en riesgo de enfermedad cardiovascular, son las estatinas, fibratos, resinas de unión de ácido biliar y ácido nicotínico. El ácido nicotínico (Niacina, una vitamina B) se ha utilizado clínicamente durante más de 40 años en pacientes con distintas formas de dislipidemia. El modo principal de acción del ácido nicotínico es vía la inhibición de la triglicérido lipasa hormonosensible (HSL), que produce una reducción de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) en plasma que a su vez altera el metabolismo graso hepático para reducir la producción de LDL y VLDL (lipoproteína de baja densidad y lipoproteína de muy baja densidad). Se cree que los niveles reducidos de VLDL reducen la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), produciendo niveles mayores de HDL (lipoproteína de alta densidad) que pueden ser la causa de los beneficios cardiovasculares observados. Por lo tanto, el ácido nicotínico produce una alteración muy conveniente en los perfiles lipoproteínicos, reduciendo los niveles de VLDL y LDL a la vez que aumentan las HDL. Se ha demostrado también que el ácido nicotínico tienen beneficios modificadores de enfermedad, reduciendo la progresión y aumentando la regresión de lesiones ateroscleróticas y reduciendo la cantidad de eventos cardiovasculares en diversos ensayos.

La inhibición observada de HSL por el tratamiento con ácido nicotínico es mediada por una disminución en el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) celular causada por la inhibición mediada por la proteína G de adenilil ciclasa. Recientemente, se han identificado los receptores acoplados a la proteína G HM74 y HM74A como receptores de ácido nicotínico (solicitud de patente PCT WO02/84298; Wise et. al. J Biol Chem., 2003, 278 (11), 9869-9874). La secuencia de ADN del HM74A humano se puede hallar en Genbank; número de acceso AY148884. Otros dos trabajos validan este descubrimiento (Tunaru et. al. Nature Medicine, 2003, 9(3), 352-255 y Soga et. al. Biochem Biophys Res Commun., 2003, 303 (1) 364-369), no obstante, la nomenclatura difiere levemente. En el trabajo de Tunaru, lo que se denomina HM74 humano, nosotros lo denominamos HM74A, y en el trabajo de Soga, el HM74b es idéntico al HM74A. Las células transfectadas para expresar HM74A y/o HM74 poseen la capacidad de producir respuestas mediadas por la proteína G G_i tras la exposición a ácido nicotínico. En ratones que carecen del homólogo de HM74A (m-PUMA-G), el ácido nicotínico no puede reproducir niveles de NEFA en plasma.

Se han sintetizado determinados derivados de xantina y se han descrito en la técnica anterior. Por ejemplo, la publicación EP0389282 describe derivados de xantina como mediadores potenciales de trastornos cerebrovasculares. Una gama de derivados de xantina como antagonistas del receptor de adenosina ha sido identificada por Jacobson et. al. en J. Med. Chem., 1993, 36, 2639-2644.

El documento WO 03/004496 describe derivados de purina de los que se dice que son inhibidores selectivos de DP*P-IV y útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y obesidad. El documento WO 05/016870 describe derivados de ácido benzoico sustituido en la posición 2 de los que se dice que son agonistas del receptor HM74A y útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa.

Se presenta ahora un grupo de derivados de xantina que son agonistas selectivos del receptor de ácido nicotínico HM74A y son, por lo tanto, de beneficio potencial en el tratamiento, profilaxis y supresión de enfermedades en las que la sub-activación de este receptor bien contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa.

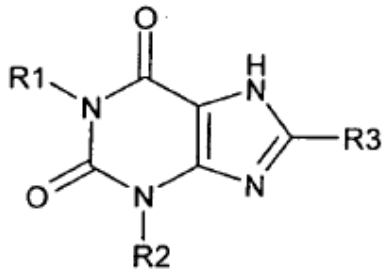
Sumario de la invención

La presente invención provee derivados de xantina y el uso de estos derivados en la terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades en las que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa. Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del metabolismo de lípidos, incluyendo la dislipidemia o hiperlipoproteinemia tales como la dislipidemia diabética y la dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular que incluye aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia. Como tales, los compuestos también se pueden encontrar favorables como terapéuticos para la arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares, como también en las indicaciones cardiovasculares asociadas con diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad. Los compuestos pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias, como se describe más en detalle a continuación.

Los intermedios, formulaciones, métodos y procedimientos descritos en la presente forman otras realizaciones de la invención.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de fórmula (I)



(I)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 representa -(alquileno)$_m$-X-(alquileno)$_n$-Y;

en la que m y n representan el número de átomos de carbono en la cadena alquileno;

en la que X representa un grupo seleccionado entre heteroarilo y heterociclilo;

en la que Y representa un grupo seleccionado entre arilo, heteroarilo y O-arilo;

que opcionalmente puede sustituirse con uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno, $-NH_2$, $-(CH_2)_q-(O)_p-(CH_2)_q-N(R^5)C(O)OR^8$, $-(CH_2)_q-N(R^5)C(O)R^8$, $-(CH_2)_q-(O)_p-(CH_2)_qC(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_q-N(R^5)C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_q-C(O)N((CH_2)_mOH)R^5{}_1-(CH_2)_q-N(R^5)-S(O)_2R^8$, $-CH_2-S(O)_2NR^5R^6$, -haloalquilo C_{1-6}, $-OCF_3$, $-OCH(F)_2$, $-OCH_2F$, $-C(O)OR^5$, $-OR^5$, $-R^8CN$, CN, $-SO_2R^9$, $-(CH_2)_n$ heteroarilo, $-(CH_2)_n$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ cicloalquenilo y $-(CH_2)_n$ arilo;

R^2 representa alquilo C_{3-6};

R^3 representa halógeno;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4};

R^8 representa alquilo C_{1-4};

R^9 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_n$cicloalquilo, $-(CH_2)_n$cicloalquenilo, $-(CH_2)_n$heterociclilo, $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_n$heteroarilo y CN;

m representa un entero seleccionado entre 3 y 4;

n representa un entero seleccionado entre 0 y 1;

p representa un entero seleccionado entre 0 y 1;

q representa un entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y

t representa un entero seleccionado entre 1 y 2.

Se cree que el o los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa. Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del metabolismo de lípidos, incluyendo la dislipidemia e hiperlipoproteinemia tales como la dislipidemia diabética y la dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular que incluye aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia. Como tales, los compuestos pueden también ser favorables como terapéuticos para la arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares, como también en las indicaciones cardiovasculares asociadas con diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad. Como tales, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como agonistas o agonistas parciales de HM74A. Los compuestos pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades o cuadros inflamatorios, como se describe en detalle a continuación.

En una realización de la presente invención, X representa un heteroarilo. En otra realización, X representa un heteroarilo que comprende un heteroátomo de nitrógeno, por ejemplo, triazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo o pirazolilo. En otra realización, X representa un grupo seleccionado entre oxadiazolilo y tetrazolilo.

En otra realización, Y representa un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo, por ejemplo fenilo o naftilo, heteroarilo, por ejemplo piridinilo, tiazolilo, tienilo, benzofuranilo o indolilo y O-arilo, por ejemplo O-fenilo. En otra realización, Y representa un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo y heteroarilo. En una realización, Y se selecciona a partir de arilo.

En una realización adicional, Y está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OR^5, por ejemplo OH o OCH_3, halógeno, por ejemplo F o Cl, arilo, por ejemplo fenilo, haloalquilo C_{1-6}, por ejemplo CF_3 o CH_2CF_3, OCF_3, R^8CN, CN, $(CH_2)_q$-$N(R^5)$-$S(O)_2R^3$, por ejemplo $NHSO_2CH_3$ y SO_2R^9, por ejemplo SO_2CH_3.

Incluso en otra realización, Y está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OR^5, halógeno, haloalquilo C_{1-6} y -$(CH_2)_q$-$N(R^5)C(O)R^8$.

En otra realización, Y está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno y haloalquilo C_{1-6}.

Incluso en otra realización, Y ya no se sustituye.

En una realización de la presente invención, X e Y representan cada uno independientemente un heteroarilo que comprende un heteroátomo de nitrógeno. En otra realización, X representa oxadiazolilo e Y representa piridinilo. En otra realización, X representa tetrazolilo e Y representa fenilo. Incluso en otra realización de la presente invención, X representa oxadiazolilo e Y representa fenilo.

En una realización de la invención, m es 4 y n es 0. En otra realización, m es 3 y n es 1.

En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre alquilo C_{3-6}, por ejemplo butilo o pentilo, por ejemplo n-butilo o n-pentilo.

En una realización adicional de la presente invención, R^3 se selecciona entre cloro y bromo. En otra realización, R^3 representa cloro.

En una realización de la presente invención, X representa oxadiazolilo, Y representa fenilo, R^2 es butilo, R^3 representa cloro y m es 4 y n es 0.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas.

Si un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, puede ocurrir un isomerismo cis (E) y trans (Z). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, si corresponde, sus formas tautoméricas individuales, junto con sus mezclas.

La separación de diastereoisómeros o isómeros cis y trans se puede lograr por técnicas convencionales, p. ej., se puede preparar también la cristalización fraccionaria, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica del agente a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, como HPLC del racemato correspondiente, usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionaria de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del racemato correspondiente con una base o ácido ópticamente activo adecuado, según corresponda.

Asimismo, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfismos, que se incluyen en la presente invención. Una forma puede tener una ventaja sobre la otra forma, por ejemplo una forma puede tener mejor estabilidad que la otra.

Se ha de entender que la presente invención incluye cualquier combinación de realizaciones particulares y cubre todas las combinaciones de sustituyentes particulares anteriormente descritas.

En toda la presente memoria y en las reivindicaciones anejas, los términos "comprender" e "incluir" y variaciones tales como "comprende", "que comprende", "incluye" y "que incluye" se interpretarán en forma inclusiva. Es decir, estos términos tienen como fin implicar la posible inclusión de otros elementos o enteros no específicamente citados, si el contexto lo permite.

Tal como se emplea en la presente, el término "alquilo" (cuando se usa como un grupo o parte de un grupo) se refiere a una cadena hidrocarbonada recta o ramificada, a menos que se especifique lo contrario, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_3-C_6 significa una cadena hidrocarbonada recta o ramificada que contiene al menos 3 y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo, tal como se emplea en la presente incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo e i-propilo.

El término "alquileno", tal como se emplea en la presente, significa grupos enlazadores hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada saturados o insaturados o cíclicos. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), eteno (-CH=CH-) o ciclopropileno y similares. Por ejemplo, tal como se emplea en la presente, $-(\text{alquileno})_m-$, en la que m es 3, representa $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH=CH-$ o -ciclopropileno- y similares. Por ejemplo, tal como se emplea en la presente, $-(\text{alqu})_m-$ en la que m es 4, representa $-(CH_2)_4-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$ o $-CH_2$ciclopropileno- y similares. Por ejemplo, tal como se emplea en la presente, -(alquileno)n, en la que n = 1, significa $-CH_2-$. Tal como se emplea en la presente, $-(\text{alquileno})_n$, en el que n = 0, significa que no hay enlazador alquileno en esta posición.

El término "alquenilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a una cadena hidrocarbonada recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que contienen un doble enlace.

El término "alquinilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a una cadena hidrocarbonada recta o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono, que contienen un triple enlace.

El término "cicloalquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalquenilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático insaturado de 3 a 8 átomos de carbono, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares.

El término "arilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico C_{6-12} en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo, naftilo, ortetrahidronaftalenilo y similares.

El término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros condensado, que contiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Puede haber uno o más sustituyentes oxo opcionales en los átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de dichos anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, triazinilo, tetrazinilo y similares. Los ejemplos de dichos anillos aromáticos condensados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, indoilo, isoindolilo, azaindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y similares.

El término "heterociclilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros o a un anillo bicíclico de 8-12 miembros condensado que puede ser saturado o parcialmente insaturado, que contiene 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Puede haber uno o más sustituyentes oxo opcionales en los átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de dichos anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, dioxanilo, oxatiolanilo, oxatianilo, ditianilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, diazepanilo, azepanilo y similares. Los ejemplos de dichos anillos bicíclicos incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzopiranilo, quinuclidinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

Los términos "halógeno" o "halo", tal como se emplean en la presente, se refieren, por ejemplo, a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "haloalquilo C_{1-6}", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6}, tal como se define en la presente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con halógeno. Los ejemplos de dichos grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y similares.

Tal como se emplea en la presente, si un grupo se define como "sustituido" con otro grupo o con "uno o más sustituyentes", a menos que se especifique una posición particular para dicha sustitución, se ha de entender que puede estar presente una sustitución en cualquier posición en el grupo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" usada en relación con un ingrediente (ingrediente activo, diluyente, excipiente o vehículo) que puede estar incluido en una formulación farmacéutica para administración a un paciente, se refiere a que ese ingrediente es aceptable en el sentido de que es compatible con cualquier otro ingrediente presente en la formulación farmacéutica y no perjudicial para su receptor.

Tal como se emplea en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la presente invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. El disolvente utilizado puede ser un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Un ejemplo de un disolvente que se puede utilizar es agua, en cuyo caso el solvato se puede denominar hidrato del soluto en cuestión.

Se ha de apreciar que, para uso farmacéutico, la "sal o solvato" al que se hizo referencia anteriormente será una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. No obstante, se pueden usar otras sales o solvatos, por ejemplo, en la preparación de un compuesto de fórmula (I) o en la preparación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.,* 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de metal alcalino formadas a partir de la adición de bases de metal alcalino tales como hidróxidos de metal alcalino. Los ejemplos de sales de metal alcalino adecuadas incluyen sales de sodio y sales de potasio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metal alcalino térreo tales como sales de calcio y sales de magnesio, sales de amonio; o sales con bases orgánicas tales como etanolamina, trietanolamina, etilendiamina, trietilamina, colina y meglumina; o sales con aminoácidos tales como arginina, lisina e histidina.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "al menos una entidad química" significa al menos una sustancia química seleccionada entre el grupo de compuestos que consisten en la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona la forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina. En otro aspecto de la invención se provee la forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina.

Se realizó el análisis térmico en las muestras de las formas 1 y 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalinas. Por lo tanto, se provee 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalino (forma 1 o forma 2) que tiene un inicio del punto de fusión medido por DSC (± 0,5 ºC) de: 160 ºC o más y 147 ºC o más, respectivamente.

Las muestras de la forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y la forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalinas, preparadas tal como se describe en la presente, produjeron los patrones de difracción de rayos X de polvo de las Figuras 1-2. El diagrama de difracción de rayos X de polvo es exclusivo para la forma cristalina. Las formas sustancialmente cristalinas exhiben patrones de difracción con un ajuste único de los picos de difracción que se pueden expresar en ángulos 2 theta (°).

Los ángulos de difracción de 2 Theta explican las posiciones de los distintos picos en el diagrama de difracción de rayos X. Se espera observar leves variaciones en los ángulos 2 theta en base al difractómetro específico que se emplee y a la técnica de preparación de la muestra empleada por el analista.

Las formas sustancialmente cristalinas de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona se pueden identificar por la presencia de un pico característico en el ángulo 2 theta, o por ángulos 2 theta múltiples que son razonablemente característicos de las formas cristalinas particulares. Para identificar 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalino (forma 1), estos picos se presentan en las siguientes posiciones, expresados en ángulos 2 theta (±0,1 grados): 5,4, 6,7, 9,7, 11,1, 12,9, 14,0, 15,6, 16,3, 16,7, 23,1 grados. Para identificar 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalino (forma 2), estos picos se presentan en las siguientes posiciones, expresados en ángulos 2 theta (±0,1 grados): 5,2, 6,6, 10,4, 11,2, 13,4, 15,6, 18,1, 19,5, 20,9 grados. En una realización, se emplea al menos uno de los ángulos 2 theta precedentes para identificar la forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina y la forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina. En otras realizaciones, se emplean al menos 2, 3, 4 ó 5 (según corresponda) de los ángulos 2 theta precedentes para identificar la forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina y la forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina.

Existe cierto margen de error en cada una de las asignaciones de los ángulos 2 theta. El margen de error en los ángulos 2 theta precedentes es de aproximadamente ±0,1 grados para cada una de las asignaciones de picos precedentes.

Dado que es posible cierto margen de error en la asignación de los ángulos 2 theta, el método preferido para comparar los patrones de difracción de rayos X de polvo a fin de identificar una forma cristalina en particular consiste en sobreponer el diagrama de difracción de rayos X de polvo de la forma desconocida sobre el diagrama de difracción de rayos X de polvo de una forma conocida. Por ejemplo, la persona con experiencia en la técnica puede

sobreponer un diagrama de difracción de rayos X de polvo de una forma no identificada de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, obtenida usando los métodos descritos en la presente, véase Figura 3 por ejemplo, y determinar fácilmente si el diagrama de difracción de rayos X de la forma no identificada es sustancialmente igual al diagrama de difracción de rayos X de polvo de la Forma 1 ó 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina. Si el diagrama de difracción de rayos X de polvo es sustancialmente igual a aquel que se muestra en cualquiera de las Figuras 1-2, la forma anterior se puede identificar de un modo fácil y exacto.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "forma sustancialmente cristalina" significa que está sustancialmente libre de la forma amorfa de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona. Por "sustancialmente libre" se entiende que contiene menos de 50% de la forma amorfa, en un aspecto menos de 20% de la forma amorfa, en otro aspecto menos de 10% de la forma amorfa, en otro aspecto menos de 5% de la forma amorfa, en otro aspecto menos de 2% de la forma amorfa, en otro aspecto menos de 1% de la forma amorfa.

Se proporciona un método para la preparación de la forma de 3-Butil-8-cloro-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina, tal como se describe en la presente.

Los compuestos de fórmula (I) son de beneficio terapéutico potencial en el tratamiento y el alivio de los síntomas de muchas enfermedades de metabolismo de lípidos incluidas la dislipidemia y la hiperlipoproteinemia tales como la dislipidemia diabética y la dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular que incluye la aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad. Como tales, los compuestos pueden también ser útiles como terapéuticos para la arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares.

Se ha descrito que los receptores HM74 y HM74A están implicados en la inflamación (WO02084298). La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas a traumatismos. La inflamación se puede caracterizar como el movimiento de células inflamatorias tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos en los tejidos. Esto usualmente se asocia con la función reducida de la barrera endotelial y edema en los tejidos. La inflamación con respecto a enfermedades típicamente se denomina inflamación crónica. Dicha inflamación crónica se puede manifestar en sí misma a través de síntomas patológicos. El objetivo de la terapia antiinflamatoria es, por lo tanto, reducir esta inflamación crónica y permitir que avance el proceso fisiológico de curación y reparación de los tejidos.

Los ejemplos de enfermedades o cuadros inflamatorios para los cuales los compuestos de la presente invención pueden demostrar utilidad incluyen aquellos en las articulaciones, por ejemplo artritis (p. ej., artritis reumatoidea, artrosis, falla de una articulación protésica), o en el tubo digestivo (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y otras enfermedades intestinales inflamatorias de intestino y gastrointestinales, gastritis e inflamación de las mucosas producida por infección, la enteropatía provocada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos), en el pulmón (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), en el corazón (p. ej., miocarditis), en el tejido nervioso (p. ej., esclerosis múltiple), en el páncreas (p. ej., inflamación asociada con diabetes mellitus y sus complicaciones, en el riñón (p. ej., glomerulonefritis), en la piel (p. ej., dermatitis, psoriasis, eczema, urticaria, lesión por quemaduras), en el ojo (p. ej., glaucoma) como también en órganos trasplantados (p. ej., rechazo) y enfermedades multiorgánicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, septicemia) y secuelas inflamatorias de infecciones víricas o bacterianas y cuadros inflamatorios asociados con aterosclerosis y que le siguen a lesiones hipóxico-isquémicas (con o sin reperfusión), por ejemplo en el cerebro o en la enfermedad cardíaca isquémica.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y la prevención de la inflamación, diabetes y enfermedades o afecciones cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

El ácido nicotínico tiene un perfil de efectos colaterales importantes, posiblemente porque se administra en una dosis alta (cantidades diarias en gramos). El efecto colateral más común es una rubefacción cutánea intensa. En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos pueden exhibir una reducción de los efectos colaterales en comparación con el ácido nicotínico. El HM74A se ha identificado como un receptor de gran afinidad para el ácido nicotínico mientras que el HM74 es un receptor de menor afinidad. Los compuestos de la presente invención muestran mayor afinidad hacia el HM74A que hacia el HM74, en consecuencia, pueden ser útiles como agonistas selectivos o agonistas parciales de HM74A.

El potencial para que los compuestos de fórmula (I) activen el HM74A se pueden demostrar, por ejemplo, usando los siguientes ensayos de células enteras *in vitro*:

Prueba *in-vitro*

Para infecciones transitorias, se mantuvieron células HEK293T (células HEK293 que expresan establemente el antígeno T grande SV40) en DMEM que contenía 10% de suero de ternero fetal y glutamina 2 mM. Las células se

sembraron en placas de cultivo de 90 mm y se cultivaron hasta una confluencia del 60-80% (18-24h) antes de la transfección. Se subclonó HM74A humano (número de acceso GenBank™ AY148884) en un vector de expresión mamífero (pcDNA3; Invitrogen) y se transfectó usando el reactivo Lipofectamine™. Para la transfección, se mezclaron 9 g de ADN con 30 µl de Lipofectamine en 0,6 ml de Opti-MEM (Life Technologies Inc.) y se incubó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de 1,6 ml de Opti-MEM. Las células se expusieron a la mezcla de Lipofectamine/ADN durante 5h y se añadieron luego 6 ml de 20% (v/v) suero de ternero fetal en DMEM. Las células se recogieron 48 h después de la transfección. Se llevó a cabo el tratamiento de la toxina pertussis con enriquecimiento en el medio a 50ngmr^{1} durante 16 h. Todos los estudios de transfección transitoria implicaron la co-transfección del receptor junto con la proteína $G_{1/0}G$, G_{o1} α.

Para la generación de líneas celulares estables, se utilizó el método anteriormente mencionado para transfectar células CHO-K1 sembradas en placas de seis pocillos cultivadas hasta una confluencia del 30%. Estas células se mantuvieron en medio DMEM-Ham's F-12 (comercializado por Invitrogen) que contenía 10% de suero de ternero fetal y glutamina 2 mM. 48h después de la transfección, el medio se enriqueció con 400 g/ml de Geneticin (G418, Gibco) para la selección de células resistentes a los antibióticos. Las líneas celulares CHO-K1 clonales que expresaban establemente el HM74A se confirmaron por mediciones de unión de [^{35}S]-GTPγS, tras la adición de ácido nicotínico.

Preparación de membrana P2 - Se prepararon fracciones particuladas P2 que contenían membrana plasmática a partir de pastas celulares congeladas a -80°C después de recogerse. Todos los procedimientos se llevaron a cabo a 4°C. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 1 ml de Tris-HCl 10 mM y EDTA 0,1 mM, pH 7,5 (tampón A) y por homogeneización durante 20s con Ultra Turrax seguida del pasaje (5 veces) a través de una aguja de 25 gauges. Los lisados celulares se centrifugaron a 1.000 g durante 10 min en una microcentrífuga para sedimentar los núcleos y se recuperaron las células no rotas y las fracciones particuladas de P2 por microcentrifugación a 16.000 g durante 30 min. Las fracciones particuladas de P2 se resuspendieron en tampón A y se conservaron a -80°C hasta que se necesitaron.

Se llevaron a cabo ensayos de unión *[^{35}S]-GTPyS* a temperatura ambiente en un formato de 384 pocillos basado en los métodos previamente descritos (Wieland, T. and Jakobs, K.H. (1994) *Methods Enzymol.* **237,** 3-13). En síntesis, se preparó la dilución de compuestos estándar o de prueba y se añadió a una placa de 384 pocillos en un volumen de 10 µl. Las membranas (HM74A o HM74) se diluyeron en tampón de ensayo (HEPES 20mM, NaCl 100mM, $MgCl_2$ 10mM, pH7,4) enriquecido con saponin (60 µg/ml), perlas Leadseeker WGA (Amersham; 250 µg/pocillo) y GDP 10M, de modo que el volumen de 20 µl añadido a cada pocillo contiene 5 g de membranas. Se diluyó [^{35}S]-GTPγS (1170 Ci/mmol, Amersham) (1:1500) en tampón de ensayo y se añadieron 20 µl a cada pocillo. Tras la adición del radioligando, las placas se sellaron, centrifugaron e incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. Al final del período de incubación, las placas se leyeron en una máquina Leadseeker (VIEWLUX PLUS; Perkin-Elmer) para determinar los niveles de unión específica.

Estos ensayos se refinaron reduciendo el volumen de ensayo final hasta 10 µl. Para este ensayo de 10 µl, se utilizó un protocolo revisado. Esto comprendió el uso de únicamente 100 nl de compuesto estándar o de prueba por pocillo de una placa de 384 pocillos y 1,5 µg de membrana y 100 µg de perlas Leadseeker WGA. Para el protocolo de volumen bajo, se mezclaron las membranas, las perlas y [^{35}S]-GTPyS entre sí y luego se dispensaron 10 µl de esta mezcla en cada pocillo. La incubación y la lectura de las placas fueron idénticas para los ensayos de 10 µl y 50 µl.

Todos los compuestos ejemplificados se probaron en uno o ambos ensayos de unión [^{35}S]-GTPγS anteriormente descritos (es decir, los ensayos de 10 µl y 50 µl).

Los datos se analizaron por ajuste de curvas, tal como se hace usando una ecuación Logística de Cuatro Parámetros que usa el software XC50 (max 2 puntos eliminados de cualquier curva). La unión específica se expresa como pEC_{50} y como % de eficacia comparado con la respuesta máxima de unión de ácido nicotínico.

Prueba *in-vivo*

Los compuestos de la invención se pueden probar en ratas macho Spague-Dawley (200-250g) que han estado en ayuno durante al menos 12 horas antes del estudio. Los compuestos se administran intravenosamente bien a 1 ó 3 mg/kg (5 ml/kg) o por gavage oral en dosis en el intervalo de 1-30 mg/kg (10 ml/kg). Las muestras de sangre (0,3 ml hemorragia de la vena del rabo) se pueden tomar antes de la dosis y en tres momentos después de la dosis (momentos que varían entre 15 minutos y 6 horas post-dosis). Cada muestra de sangre se transfiere a un tubo de heparina (Becton Dickinson Microtainer, PST LH) y se centrifuga (10.000 g durante 5 minutos) para producir una muestra de plasma. Las muestras de plasma se ensayan para estudiar los niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) usando un estuche existente en el mercado (Randox). La inhibición de los niveles NEFA en plasma, en comparación con los niveles pre-dosis, se utilizan como un sustituto para la actividad agonista del HM74A.

Con el fin de determinar si los compuestos de la invención exhiben la respuesta de rubefacción asociada con el ácido nicotínico, se pueden administrar a conejillos de Indias conscientes. Se dejan en ayunas conejillos de Indias macho Dunkin Hartley (300-600 g; n=10-20 por grupo) durante al menos 12 horas, pero no más de 24 horas antes de la experimentación. Se toman muestras de sangre antes del estudio (0,5 ml) de cada animal por punción cardíaca

bajo anestesia de recuperación (Isoflurano 3,5% con O2 adicional (1L/min)). Se toman las mediciones de la temperatura de la oreja colocando la oreja izquierda de cada animal sobre una sonda de temperatura infrarroja. Se toman las mediciones en intervalos de un minuto entre los 5 minutos anteriores a la dosis y los 30 minutos posteriores a la dosis. Las mediciones de temperatura se toman luego a intervalos de 15 minutos hasta 2 horas después de la dosis. Los animales reciben los compuestos de prueba por gavage oral (5 ml/kg). Se toman muestras de sangre (0,5ml) por punción cardíaca bajo anestesia terminal. Las muestras de sangre se toman a cada animal para proporcionar datos a 0,5, 1, 2, 3 y 4 horas después de la dosis. Todas las muestras de sangre se disponen en un rodillo de sangre durante 5 minutos, luego se conservan en hielo hasta el final del estudio. Después de la centrifugación (12000 g durante 5 min), el plasma se transfiere a tubos nuevos y se conserva a -20°C hasta que se ensaya para evaluar las concentraciones de NEFA.

Algunos compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) se han sintetizado (véase ejemplos sintéticos a continuación) y probado en los ensayos de unión [^{35}S]-GTPγS previamente descritos.

Algunos compuestos de acuerdo con la fórmula (I), incluyendo:

8-cloro-3-(3,3-dimetilbutil)-1-[2-(etiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona; tienen utilidad como intermedios en la producción de otros compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

Los compuestos ejemplificados (Ejemplos 1 - 512) tienen un pEC_{50} de 4,3 (+/- 0,3 unidad logarítmica) o mayor y una eficacia del 30% o más (en relación con el ácido nicotínico) en los ensayos de unión [^{35}S]-GTPyS anteriormente descritos, en los que se probaron.

Purificación general y métodos analíticos:

MLC/MS: Método

La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna Supelcosil™ ABZ+PLUS (Supelco) (3 µm, 3,3 cm x 4,6 mm ID) eluyendo con 0,1% HCO_2H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y 95% MeCN y 5% agua (que contenía 0,5% $HC0_2H$) (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 min 0%B, 0,7-4,2 min 0→100%B, 4,2-4,6 minutos 100%B, 4,6-4,8 min 100→0%B a un caudal de 3 ml/min. La detección UV por ordenación de diodos se llevó a cabo en el intervalo de 215 a 330nm. Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Waters *ZQ* usando ionización positiva por electropulverización [(ES+ve para producir MH^+ y iones moleculares $M(NH_4)^+$] o ionización negativa por electropulverización [(ES-ve para producir el ión molecular $(M-H)^-$]. Se reproduce únicamente el ión madre de los isótopos principales.

Los espectros ^{1}H RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX 400MHz, usando tetrametilsilano como el estándar.

La cromatografía Biotage™ se refiere a la purificación efectuada usando los sistemas de purificación Flash 40i o Flash 150i, comercializados por Biotage AB, usando cartuchos pre-rellenos con KPSii (sílice).

Sistemas Companion™ se refiere al sistema de purificación Teledyne Isco Combiflash Companion™. Éste es un sistema de purificación en gradiente con detección UV de longitud de onda integral y variable, con la capacidad de desencadenar una recolección de fracción automática por umbral de UV.

Preparación automática dirigida a masas (MDAP) se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución usando bien la columna Supelcosil™ ABZ+ 5 µm (10cm x 20mm i.d.) o una columna Supelcosil™ ABZ+ 10 µm (15cm x 30mm i.d.) con un gradiente adecuado de disolvente A: 0,1% HCO_2H en agua y disolvente B: 95% MeCN, 5% agua (que contiene 0,5% HCO_2H). El inyector / colector Waters 2767 se disparó mediante un Espectrómetro de Masas MicroMass ZQ para detectar la masa de interés (usando el software Micromass MassLynx).

HPLC preparativa (HPLC autoprep o autoprep) se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna Supelcosil™ ABZ+ 5 µm (10cm x 21,2mm i.d.) con un gradiente adecuado de 0,1% HCO_2H en agua y MeCN (con 0,5% HCO_2H). El colector de fracciones Gilson 233 se activó por detección de UV.

SPE (extracción de fase sólida) se refiere al uso de cartuchos de polietileno que se pre-rellenan con sorbente utilizados para purificación. El sorbente contenido en estos cartuchos se especificará. Los ejemplos utilizados se detallan a continuación:

C18 SPE se refiere al uso de cartuchos pre-rellenos con 40 µM de sorbente de sílice C18 funcionalizado (comercializado por Varian Inc.). El compuesto se cargó, típicamente en 50:50 DMSO / MeOH, a un cartucho previamente acondicionado con MeCN y equilibrado con 5% MeCN en agua. El producto se eluyó con un gradiente adecuado de 0,1% HCO_2H en agua y MeCN (0,5% HCO_2H).

Columna o SPE de aminopropilo se refiere al uso de cartuchos pre-rellenos con 40 µm-120 µm de sílice funcionalizados con aminopropilo (comercializados por Varian Inc.). El producto bruto típicamente se carga en

mezclas de DCM / MeOH a un cartucho previamente acondicionado con MeOH. Los componentes neutros se eluyen con MeOH y/o DCM (3 o 4 volúmenes de columna) y los componentes ácidos usualmente se eluyen con un eluyente que contiene una proporción de AcOH (2-20%).

Cartuchos Oasis™ / Oasis™ SPE se refiere a cartuchos de SPE pre-rellenos con un sorbente polimérico fabricado por Waters Corporation. Éstos típicamente se acondicionan con 3 volúmenes de columna de MeOH y se equilibran con agua antes de cargar la muestra. Las sales y los compuestos inorgánicos se eluyen con agua y el producto típicamente se eluye con MeOH o MeCN.

GreenHouse™ se refiere a una plataforma sintetizadora paralela con una reacción de 24 horas comercializada por RDT Ltd, Reino Unido.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser útiles en medicina humana o veterinaria, por ejemplo como activadores de HM74A, en el manejo de la dislipidemia y la hiperlipoproteinemia.

Por lo tanto, se provee como otra realización de la presente invención, al menos un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, para uso en medicina humana o veterinaria, por ejemplo en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos, incluyendo dislipidemia e hiperlipoproteinemia tales como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular que incluye aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Como tales, los compuestos también se proveen para uso en el tratamiento de la arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares.

Se provee, como otra realización de la presente invención, al menos un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, para uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos que incluyen dislipidemia e hiperlipoproteinemia tales como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular que incluye aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad. Como tales, los compuestos también se proveen para uso en el tratamiento de la arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares.

Se ha de apreciar que las referencias en la presente al tratamiento se extienden a profilaxis, prevención de recurrencia y supresión de los síntomas, como también al tratamiento de enfermedades manifestadas.

En una realización de la invención, se provee al menos un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos, incluyendo dislipidemia e hiperlipoproteinemia. Por ejemplo, se provee el uso de al menos un compuesto de Fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, accidentes cerebrovasculares y enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia.

Se ha de entender que esta realización de la presente invención incluye cualquier combinación de realizaciones particulares y cubre todas las combinaciones de sustituyentes particulares descritos anteriormente en la presente para compuestos de Fórmula (I).

Además, la presente invención provee el uso de al menos un compuesto de fórmula (1) o su sal farmacéuticamente aceptable, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o cuadros inflamatorios de las articulaciones, por ejemplo, artritis (p. ej., artritis reumatoidea, artrosis, falla de una articulación protésica), o del tubo digestivo (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, y otras enfermedades inflamatorias del intestino y gastrointestinales, gastritis e inflamación mucosa producidas por infección, la enteropatía provocada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos), del pulmón (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), del corazón (p. ej., miocarditis), del tejido nervioso (p. ej., esclerosis múltiple), del páncreas (p. ej., inflamación asociada con diabetes mellitus y sus complicaciones, del riñón (p. ej., glomerulonefritis), de la piel (p. ej., dermatitis, psoriasis, eczema, urticaria, lesión por quemadura), del ojo (p. ej., glaucoma), como así también órganos trasplantados (p. ej., rechazo) y enfermedades multiorgánicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, septicemia) y secuelas inflamatorias de infecciones víricas o bacterianas y cuadros inflamatorios asociados con aterosclerosis y que le siguen a lesiones hipóxico-isquémicas (con o sin reperfusión), por ejemplo en el cerebro o en la cardiopatía isquémica.

Se considera un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad en la que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en la que la activación del receptor será beneficiosa, en donde el método comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable.

Nuevamente, se ha de entender que esta realización de la presente invención incluye cualquier combinación de realizaciones particulares y cubre todas las combinaciones de sustituyentes particulares descritos anteriormente en la presente para los compuestos de Fórmula (I).

Se considera un método para el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos, incluyendo dislipidemia e hiperlipoproteinemia, como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular que incluye aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad, en donde el método comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable. Como tales, estos compuestos pueden ser favorables en los métodos para el tratamiento de la arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y accidentes cerebrovasculares, donde el método comprende administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable que se requiere para lograr el efecto biológico deseado dependerá, por supuesto, de una cantidad de factores, por ejemplo, del modo de administración y del cuadro clínico preciso del receptor. En general, la dosis diaria estará en el intervalo de 0,1 mg - 1g/kg, típicamente 0,1 - 100 mg/kg. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,01 mg a 0,1 g/kg, típicamente 0,01 mg a 10 mg/kg, que convenientemente se pueden administrar como una infusión de 0,1 ug a 1 mg por minuto. Los fluidos de infusión adecuados para este propósito pueden contener, por ejemplo, entre 0,01 µg y 0,1 mg, por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, entre 0,01 µg y 1g de un compuesto de la invención. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, entre 0,01 µg y 0,1g y las formulaciones en dosis unitarias administrables en forma oral, como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, entre 0,1 mg y 1g, por ejemplo entre 5 mg y 50 mg.

Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede emplear como el compuesto *per se* en el tratamiento de una enfermedad en la que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en la que la activación del receptor será beneficiosa; un ejemplo de esto sería un compuesto de la presente invención que se presenta con un vehículo aceptable en la forma de una formulación farmacéutica. El vehículo debe, desde ya, ser aceptable desde el punto de vista de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto de la invención como una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener entre 0,05% y 95% en peso del compuesto de la invención.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal (p. ej., sub-lingual) y parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa).

También se provee de acuerdo con la invención, un procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

Las formulaciones adecuadas para administración oral se pueden presentar en unidades discretas, como cápsulas, obleas, pastillas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión aceite en agua o agua en aceite, en general, las formulaciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, con un líquido o vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto en forma fluyente, como un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente o agentes dispersantes/activos de superficie. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando, en una máquina adecuada, el compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de papa, croscarmelosa sódica o glicolato de almidón de sodio; o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden ser en la forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, sorbitan mono-oleato o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o

ácido sórbico. Las preparaciones pueden también contener sales tampón, saporíferos, agentes colorantes y/o edulcorantes (p. ej., manitol), según sea apropiado.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto de la invención en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral convenientemente comprenden preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, la formulación puede ser isotónica con la sangre del receptor que se tiene como fin. Estas preparaciones se podrían administrar por vía intravenosa, aunque la administración se puede efectuar también por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Dichas preparaciones convenientemente se pueden preparar mezclando el compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable con agua y tornando la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención en general contendrán entre 0,1 y 5% p/p del compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral que comprenden un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden formular para administración parenteral por inyección intravenosa rápida o infusión continua y se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollas, viales, infusiones en volúmenes pequeños o jeringas pre-llenadas, o en envases de dosis múltiples con el agregado de un conservante. Las composiciones pueden tener formas tales como disoluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes que regulan la toxicidad. Los ejemplos de formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, en 10% DMSO y 90% de carbonato de hidrógeno sódico en disolución salina estéril. Los ejemplos de formulaciones adecuadas para administración intravenosa incluyen formulaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, en 5% o 10% DMSO y 95% o 90% carbonato de hidrógeno sódico en agua estéril. Alternativamente, el agente terapéuticamente activo puede tener forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, un vehículo adecuado, p. ej., agua libre de pirógeno estéril, antes del uso. La presentación sólida seca se puede preparar llenando un polvo estéril asépticamente en envases individuales estériles o llenando una disolución estéril asépticamente en cada envase y liofilizando.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios de dosis unitaria. Éstos se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao o glicéridos y luego dando forma a la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel pueden tener la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden utilizar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de éstos. El compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable en general está presente a una concentración entre 0,1 y 15% p/p de la composición, por ejemplo, entre 0,5 y 2%.

Por administración tópica, tal como se emplea en la presente, se incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de distintos tipos de preparaciones para administración tópica incluyen ungüentos, cremas, lociones, polvos, óvulos vaginales, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de gotas p. ej., gotas oculares o nasales).

Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelantes y/o disolventes adecuados. Dichas bases pueden, por lo tanto, incluir por ejemplo agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes que se pueden utilizar incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, polietilenglicoles, cera microcristalina y cera de abeja.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Los polvos para aplicación externa se pueden formar con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión.

Las composiciones en spray se pueden formular, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoretano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, por ejemplo de gelatina, se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, en combinación con otras clases de fármacos dislipidémicos (p. ej., estatinas, fibratos, ácido nicotínico o resinas de unión de ácido biliar).

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo en combinación con otras clases de fármacos dislipidémicos, p. ej., inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas) o fibratos o ácido nicotínico o resinas de unión de ácido biliar. La invención, por lo tanto, en otra realización, provee el uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades en las que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa y el uso de al menos un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable en la elaboración de un medicamento para la terapia de combinación de trastornos del metabolismo de lípidos, incluyendo dislipidemia e hiperlipoproteinemia tales como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia de insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad.

Cuando los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticamente activos, los compuestos se pueden administrar bien juntos o separados, en forma secuencial o simultánea mediante cualquier ruta conveniente.

Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente convenientemente se pueden presentar para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como la anteriormente definida óptimamente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprenden otra realización de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar bien juntos o separados, en forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos componentes deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación se pueden formular para administración. Cuando se formulan separadamente, se pueden proveer en cualquier formulación conveniente, por ejemplo en un modo conocido en la técnica para dichos compuestos.

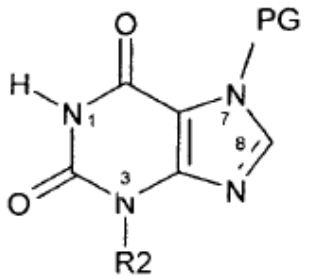
Cuando se combina con un segundo agente terapéutico contra la misma enfermedad, la dosis de cada componente puede variar de aquella en la que el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por el experto en la técnica.

Por lo tanto, la invención provee, en otra realización, una combinación que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con otro agente terapéuticamente activo.

La combinación a la que se hizo referencia previamente, convenientemente se puede presentar para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como la anteriormente definida, junto con su vehículo farmacéuticamente aceptable, representan otra realización de la invención.

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por la metodología descrita a continuación, que constituye otra realización de la presente invención.

Se proporciona también un método para la preparación de un compuesto o compuestos de fórmula (I) a partir de un material de partida, por ejemplo el compuesto o compuestos de fórmula (II):



(II)

en la que PG = grupo protector, comprendiendo el método:

(i) alquilación en N1 de una xantina protegida en N7;

(ii) alquilación en N3 de una xantina protegida en N7;

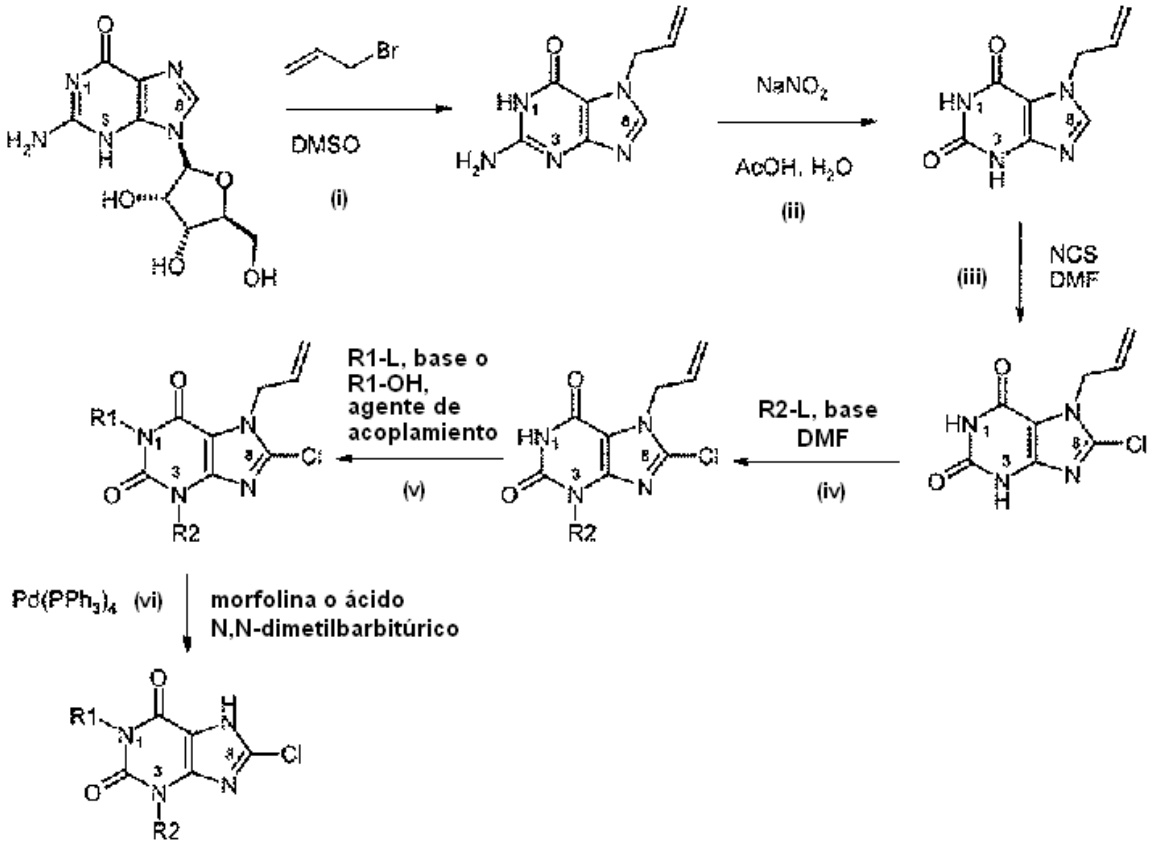
(iii) halogenación en C8; y

(iv) desprotección de N7; se lleva a cabo en cualquier orden que proporcione desprotección tras la alquilación.

Procedimiento 1:

Un procedimiento para preparar un compuesto o compuestos de fórmula (I) en la que

R1 incorpora un heterociclilo, heteroarilo o arilo y R1 representa Cl.



i) Alquilación de guanina con alilbromuro

ii) Diazotización con nitrito de sodio seguida de hidrólisis para formar la xantina

iii) Cloración

iv) Alquilación en N3 (Los ejemplos de bases adecuadas incluyen Na_2CO_3, Cs_2CO_3, K_2CO_3)

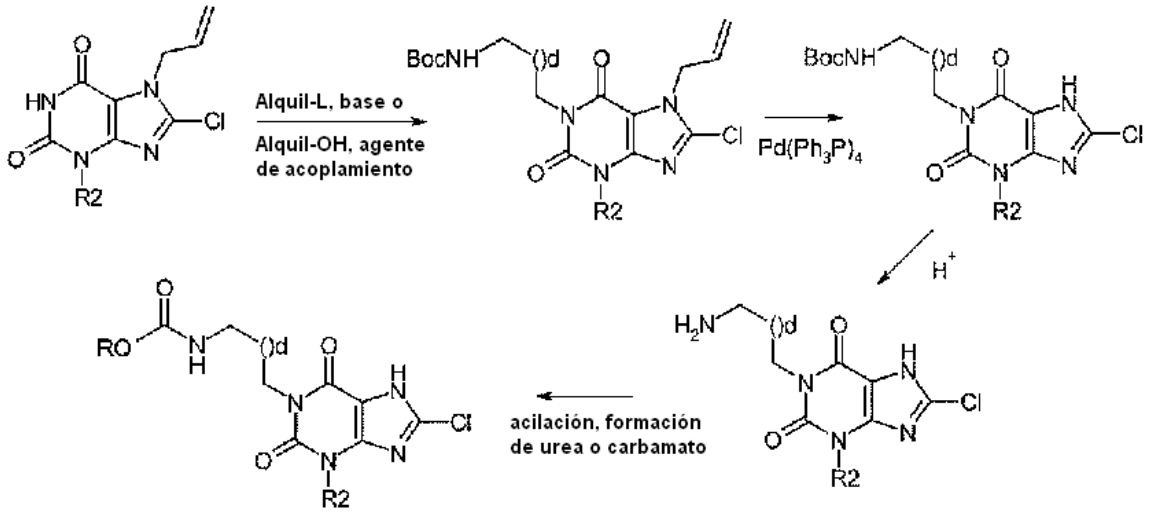
v) Alquilación en N1 (Los ejemplos de bases adecuadas incluyen Na_2CO_3, Cs_2CO_3, K_2CO_3)

vi) Eliminación catalizada con paladio del grupo alilo

en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno.

Procedimiento 2:

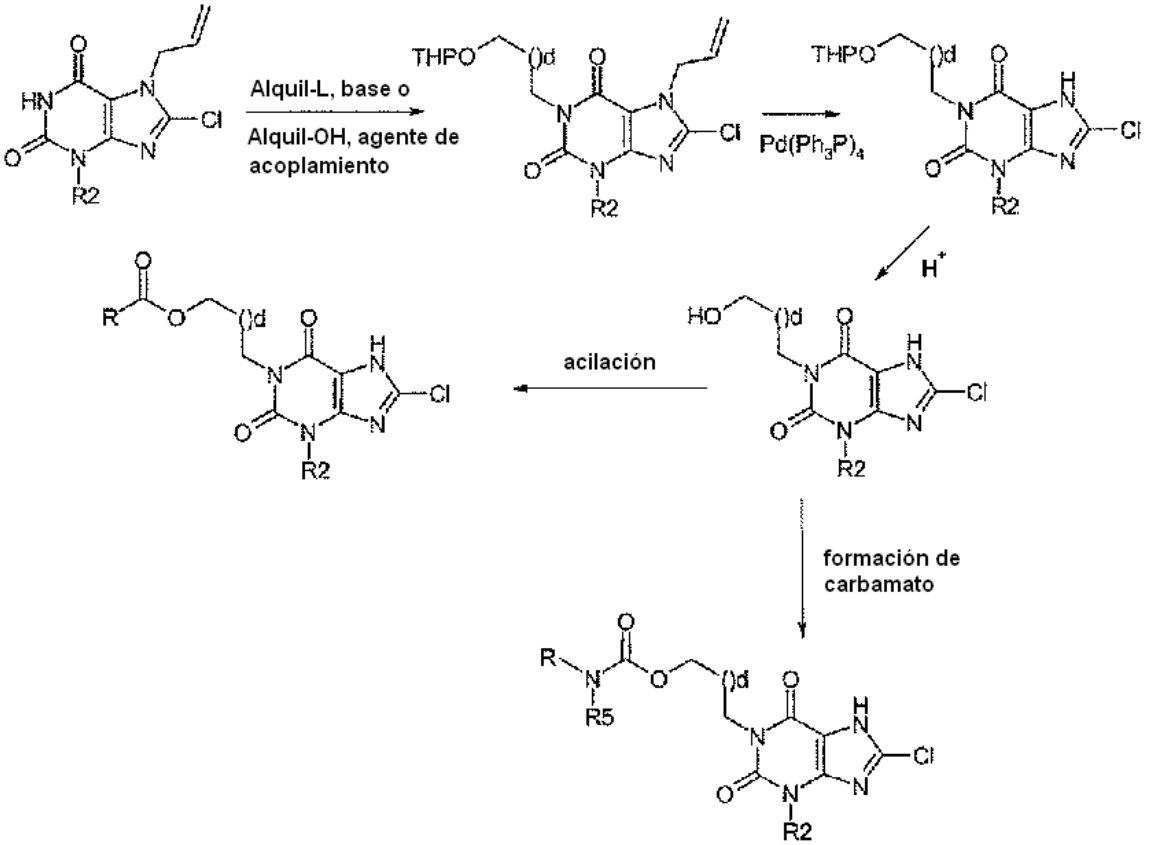
Un procedimiento para preparar intermedios en los que R1 incorpora una amida, carbamato o urea, que puede ser útil para la producción de un compuesto o compuestos de fórmula (I).



en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, d representa (m-1) (es decir, d junto con el metileno precedente = m), R representa -(alquileno)$_n$-Y y Q puede o no estar presente, y si está presente representa bien O o NR5.

Procedimiento 3:

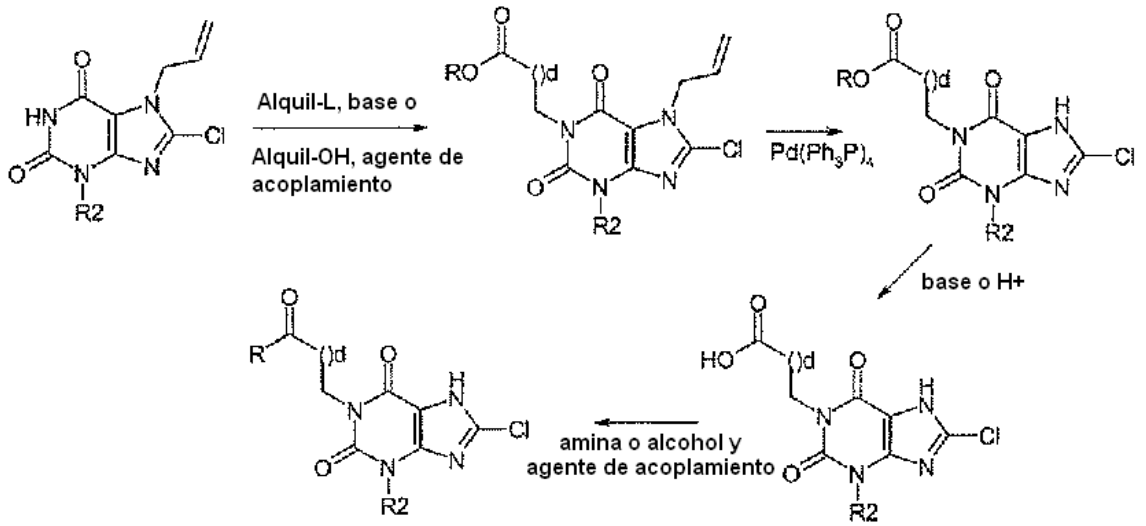
Un procedimiento para preparar intermedios en los que R1 incorpora un éster o carbamato 'inverso', que puede ser útil para la producción de un compuesto o compuestos de fórmula (I).



en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, d representa (m-1) y R representa -(alqu)$_n$-Y.

Procedimiento 4:

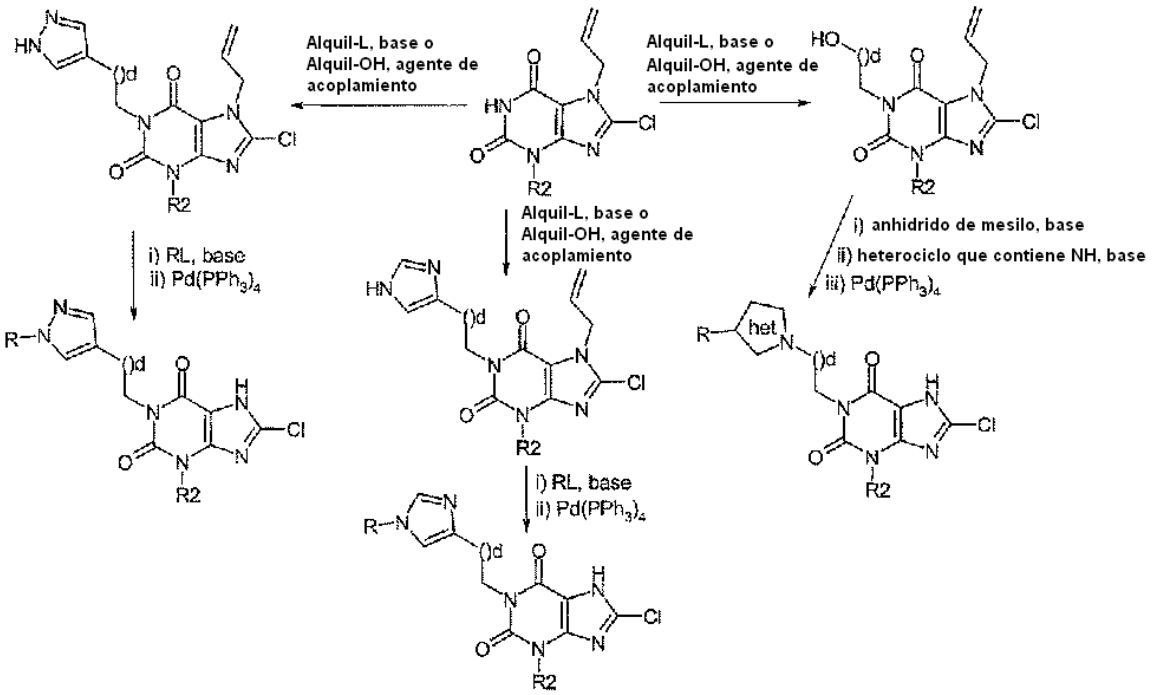
Un procedimiento para preparar intermedios en los que R1 incorpora un éster o amida, que puede ser útil para la producción de un compuesto o compuestos de fórmula (I).



en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, d representa (m-1) y R representa $-NR^5R^7$ o $-OR^5$.

Procedimiento 5:

Un procedimiento para preparar un compuesto o compuestos de fórmula (I) en los que X incorpora un pirazol, imidazol o tetrazol.

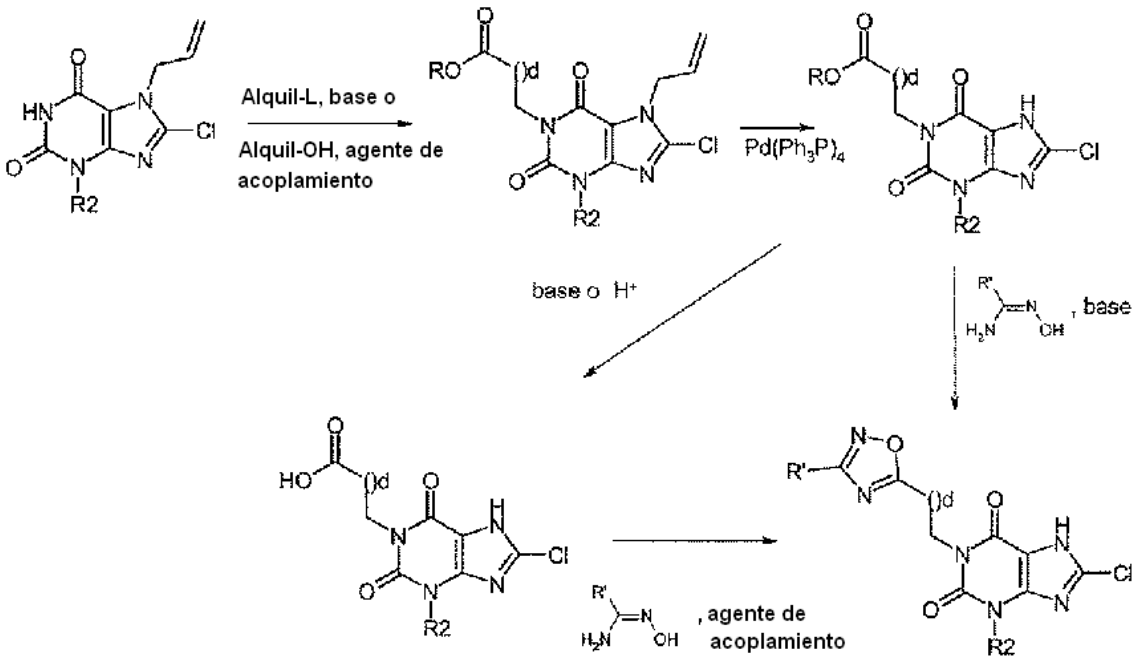


en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, d representa (m-1) y R representa $-(alqu)_n-Y$.

Procedimiento 6:

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (I) en el que

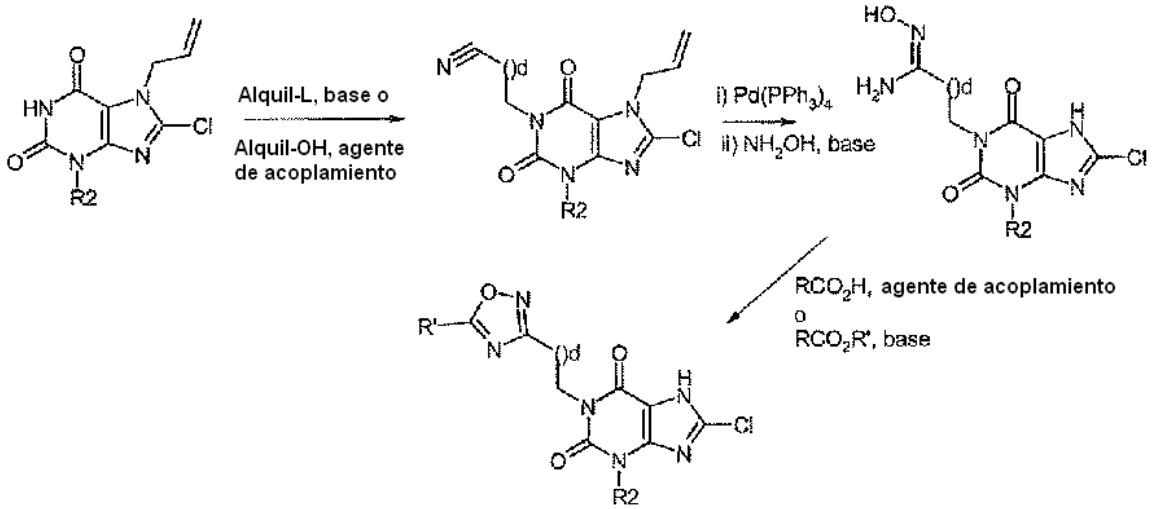
X incorpora un oxadiazol.



en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, d representa (m-1), R representa un grupo alquilo y R' representa -(alqu)$_n$-Y.

Procedimiento 7:

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (I), en el que X incorpora un oxadiazol



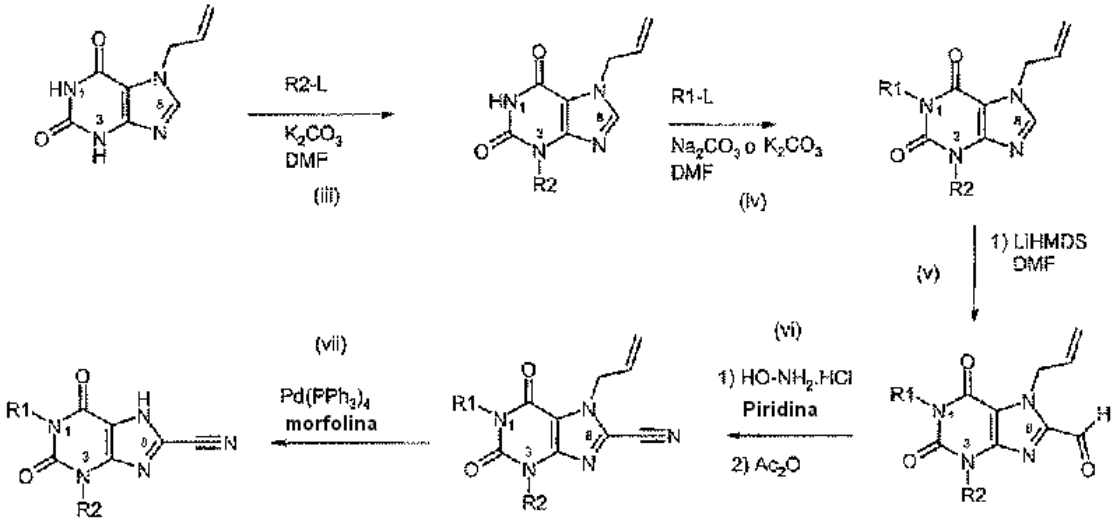
en la que L representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, d representa (m-1), R representa un grupo alquilo y R' representa -(alqu)$_n$-Y.

Procedimiento 8:

Un procedimiento para preparar intermedios en los que R^3 es CN,

que puede ser útil para la preparación del compuesto o compuestos de fórmula (I).

Esto comprende las etapas (i) y (ii) del Procedimiento 1 seguidas de:



iii) Alquilación en N3

iv) Alquilación en N1

v) Formación de aldehído en C8 por litiación con LiHMDS y enfriamiento de DMF

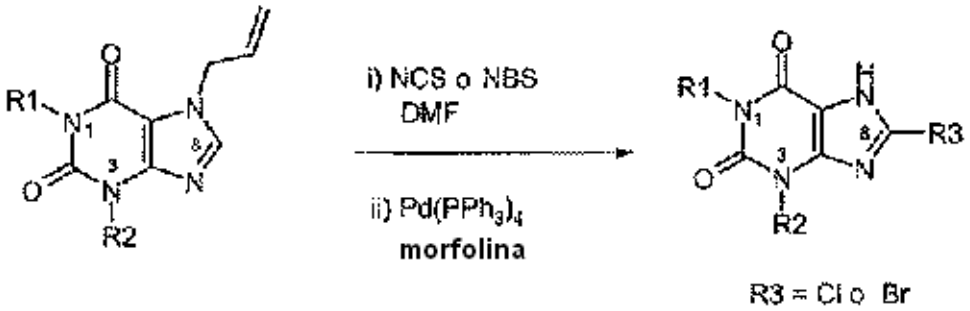
vi) Conversión del aldehído al nitrilo

vii) Eliminación catalizada con paladio del grupo alilo

en la que L representa un grupo saliente.

Procedimiento 9:

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es Cl o Br que comprende las etapas (i) a (iv) del Procedimiento 8 seguidas de:



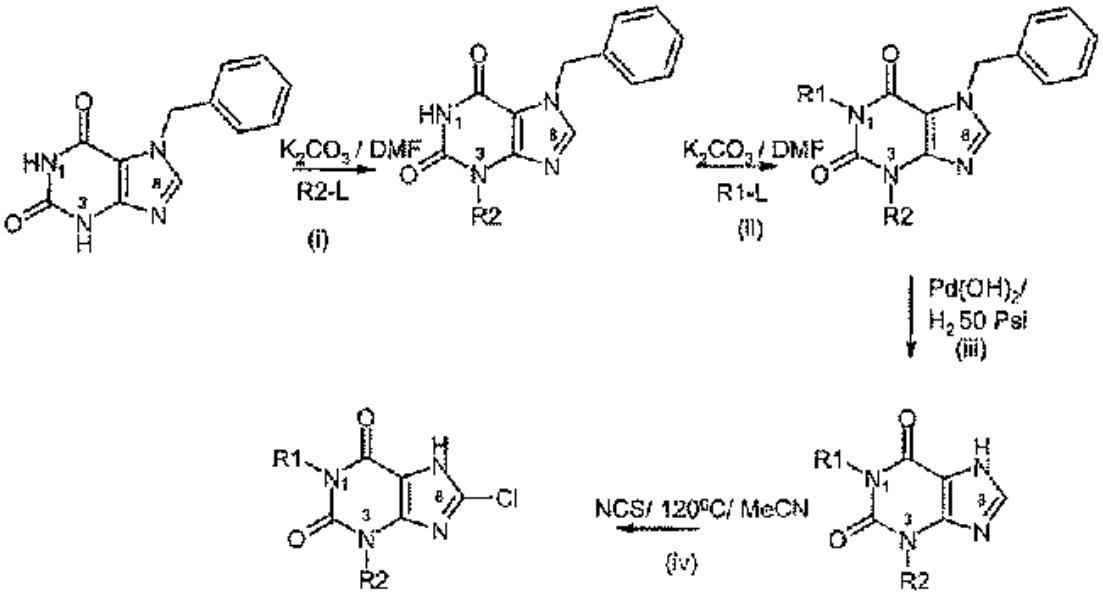
i) Halogenación en C8 usando NCS o NBS

ii) Eliminación catalizada con paladio del grupo alilo

Procedimiento 10:

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (I) en el que

R^3 es Cl que comprende:



i) Alquilación en N3

ii) Alquilación en N1

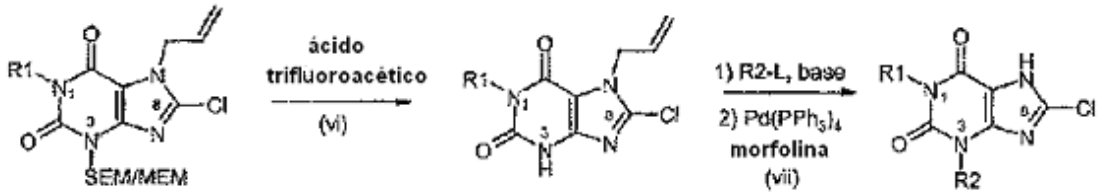
iii) Desbencilación

iii) Cloración en C8

en la que L representa un grupo saliente

Procedimiento 11:

Un procedimiento para preparar el o los compuestos de fórmula (I) en el que R^1 difiere de R^2 y R^3 es Cl, que comprende las etapas (i) a (v) del Procedimiento 1 (en el que R^2 del procedimiento 1 es específicamente SEM o MEM) seguido de:



vi) Escisión del grupo protector de MEM o SEM

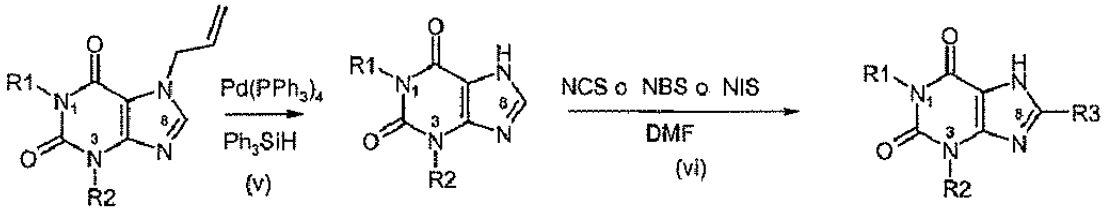
vii) Alquilación de N3 seguida de eliminación catalizada por paladio del grupo alilo

en la que L representa un grupo saliente

Procedimiento 12:

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (I) en el que

R^3 es Cl, Br o I, que comprende las etapas de (I) a (iv) del Procedimiento 8 seguidas de;

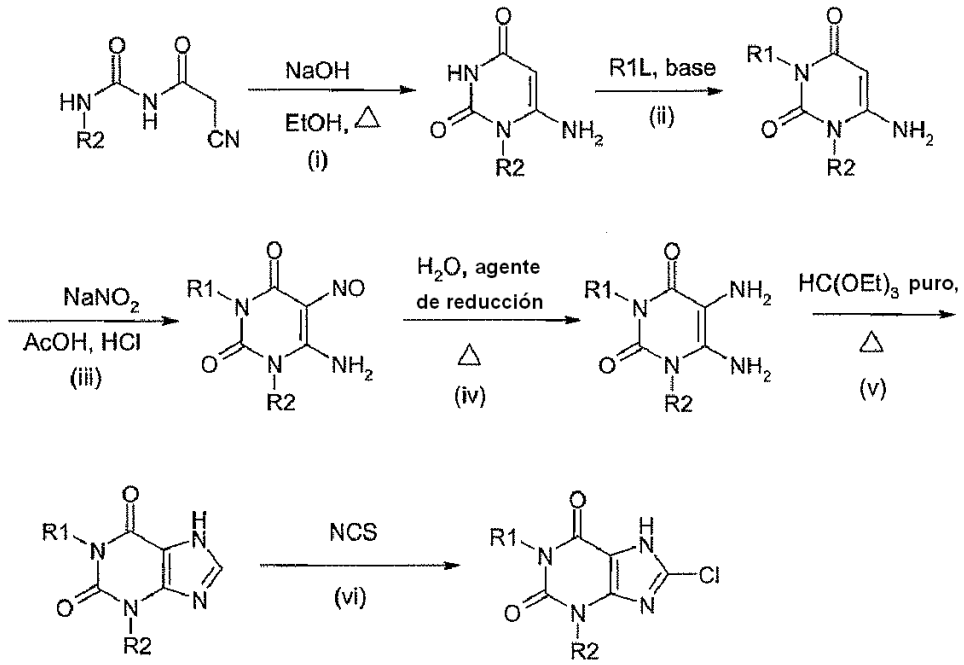


v) Eliminación catalizada por paladio del grupo alilo

vi) Halogenación en C8 usando NCS, NBS o NIS

Procedimiento 13:

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (i) que comprende:



i) Formación de pirimidinadiona

ii) Alquilación en N1

iii) Nitrosación

iv) Reducción usando $Na_2S_2O_4$ o un agente reductor similar

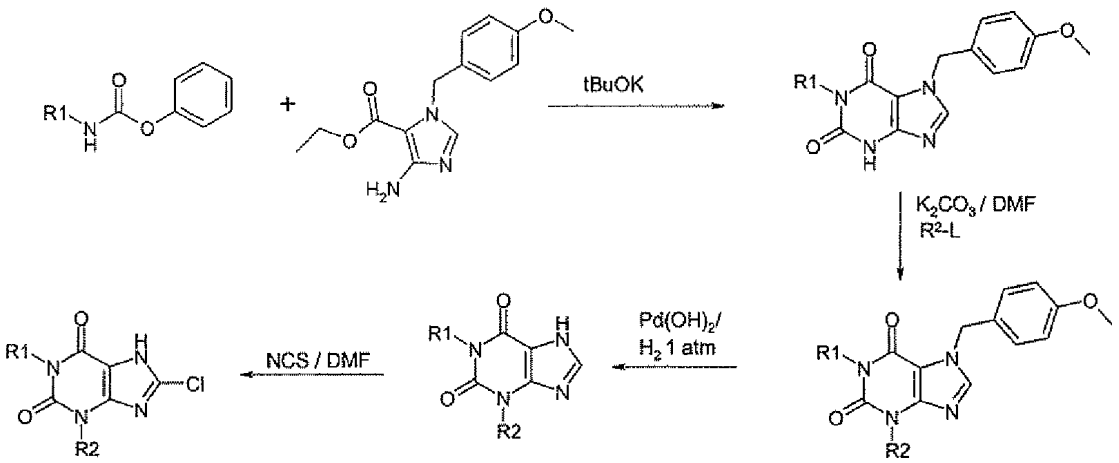
v) Formación de xantina

vi) Halogenación en C8 usando NCS

en la que L representa un grupo saliente

Procedimiento 14;

Un procedimiento para preparar el compuesto o compuestos de fórmula (I):



en la que L representa un grupo saliente.

Como etapa adicional a los procedimientos generales anteriormente descritos y, en particular, para uso en la preparación de los ejemplos a continuación, existen varias formas de purificar los compuestos resultantes, una o más de las cuales se puede usar en la presente invención, por ejemplo el uso de MDAP, por recristalización a partir de uno o más disolventes adecuados tales como acetato de etilo, etanol absoluto, acetonitrilo o metanol, o por el uso de una columna de purificación tal como cartuchos de sílice Redisep™ y posterior elución con un disolvente adecuado tal como diclorometano que contiene acetato de etilo.

Si se desea o resulta necesario, como etapa final de cualquiera de los procedimientos sintéticos anteriormente mencionados, se puede convertir un compuesto resultante de fórmula (I) en un derivado farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un compuesto resultante de fórmula (I) se puede convertir en una forma de sal o viceversa o convertir una forma de sal en otra forma de sal farmacéuticamente aceptable. La persona con experiencia en la técnica conocerá dichos procedimientos.

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
atm	Atmósfera
br	Ancho (RMN)
CDI	Carbonildiimidazol
d	Doblete (RMN)
DBAD	Di-*t*-butilazodicarboxilato
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	N,N-Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
h	Hora(s)
IPA	Alcohol isopropílico
m	Multiplete (RMN)
MDAP	Preparación Automática Dirigida a Masa
MeCN	Acetonitrilo

MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
NCS	N-Clorosuccinimida
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
q	Cuartete (RMN)
TA	Temperatura ambiente
RT	Tiempo de retención
s	Singlete (RMN)
SPE	Cartucho de extracción en fase sólida
t	Triplete (RMN)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
DMEM	Medio Eagle Modificado con Dulbecco
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
LiHMDS	Hexametildisililamida de litio
Δ	Calor
SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
MEM	2-metoxietoximetilo
Boc	t-butoxicarbonilo
THP	tetrahidropirano

Breve descripción de las figuras

Figura 1: datos de XRPD de la forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina.

Figura 2: datos de XRPD de la forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina.

Figura 3: Sobreposición de los datos de XRPD par la Forma 1 y la Forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalinas.

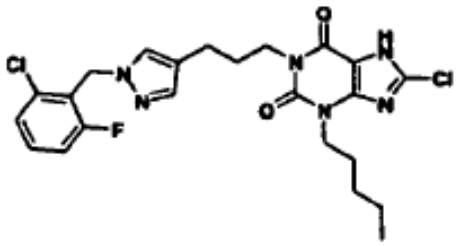
Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la presente invención:

Ejemplos sintéticos

Se ha de notar que la asignación de la estereoquímica (Z) expuesta en los compuestos que se ilustran a continuación no ha sido confirmada por datos experimentales. La persona con experiencia en la técnica reconocerá que puede haber interconversión entre los isómeros E & Z. (Dondoni, Alessandro; Lunazzi, Lodovico; Giorgianni, Patrizia; Macciantelli, Dante. Carbon-nitrogen rotational barrier as a stereochemical probe of benzamidoximes. Journal of Organic Chemistry (1975), 40(20), 2979-80)

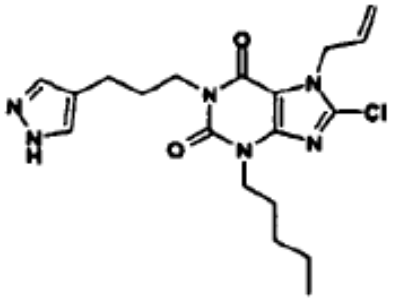
Ejemplo 1: 8-Cloro-1-(3-{1-[(2-cloro-6-fluorofenilmetil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-1-(3-{1-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitó 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (61 mg, 0,15 mmol) en DMF seca (2ml) con carbonato de sodio (64 mg, 0,6 mmol) y bromuro de 2-cloro-6-fluorobencilo (134 mg, 0,6 mmol) y se calentó a 45°C durante 18 h bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se desgaseó evacuando y readmitiendo nitrógeno, y se agitó con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0,303 mmol) y morfolina (0,13 ml) durante 5,5 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M, la fase orgánica se separó y se evaporó y el residuo se purificó por SPE de aminopropilo (5g, lavando con THF-MeOH (1:1) luego MeOH puro y finalmente eluyendo con DCM-MeOH (1:1) que contenía 5% AcOH) para producir el compuesto del título (57 mg) como un sólido. LC/MS: m/z 507 [MH]\ RT 3,64 min.

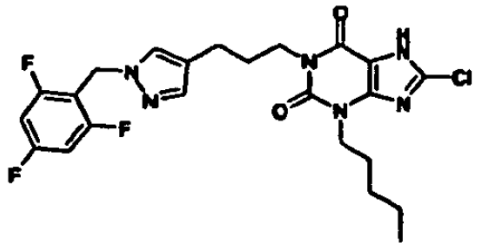
b) 8-Cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron 3-pentil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (5g, 16,86 mmol) y 3-(1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (2,12 g, 16,8 mmol) en THF seco (150 ml) a 3°C. Se añadió dibencil azodicarboxilato (10,05 g, 33,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de trifenilfosfina (8,83 g, 33,7 mmol) en THF seco (70 ml). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 h. Se añadió agua (1 ml) y se evaporaron los disolventes. El residuo se absorbió en Et_2O (200 ml) del que se cristalizó un sólido blanco, principalmente óxido de trifenilfosfina, y se filtró. El filtrado se concentró y los demás productos secundarios se cristalizaron a partir de éter-ciclohexano. El resto del filtrado se concentró (19,2 g) y se purificó en un sistema Biotage™ (400 g) eluyendo con EtOAc-ciclohexano (2:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,89 g). LC/MS: m/z 405 $[MH]^+$, RT 3,9 min.

Los siguientes compuestos (Tabla 1) se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 1, a partir de los bencil haluros correspondientes.

Tabla 1

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS:
2	 8-cloro-3-pentil-1-(3-{1-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	68	m/z 509 $[MH]^+$ RT 3,58 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS:
3	8-cloro-1-(3-{1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	56	m/z507[MH]$^+$ RT 3,73 min
4	8-cloro-1-(3-{1-[(2,6-difluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29	m/z 491 [MH]$^+$ RT 3,53 min
5	8-cloro-1-(3-{1-[(2-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	32[a]	m/z 473[MH]$^+$ RT 3,55 min

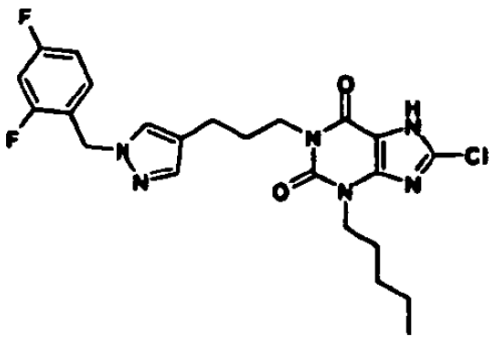
[a]después de la purificación adicional por MDAP.

Detalles de la RMN para los ejemplos seleccionados de la Tabla 1

Ejemplo 2: 8-cloro-3-pentil-1-(3-{1-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,83-3,94 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,57(s,1H).

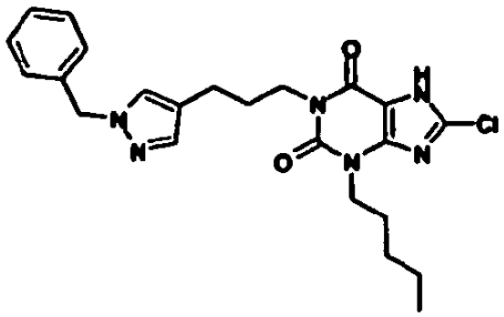
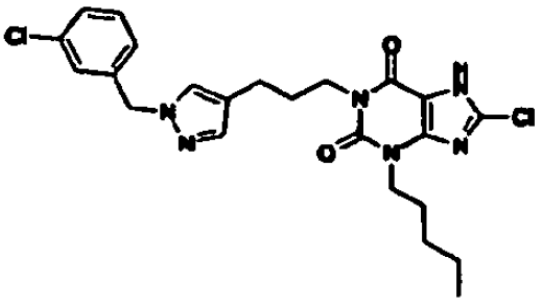
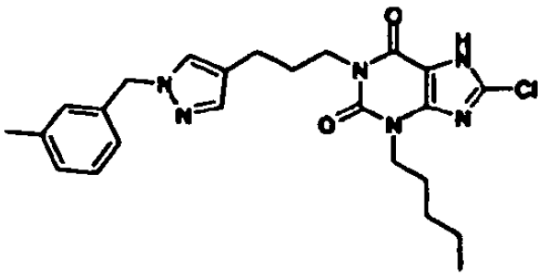
Ejemplo 6: 8-Cloro-1-(3-{1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

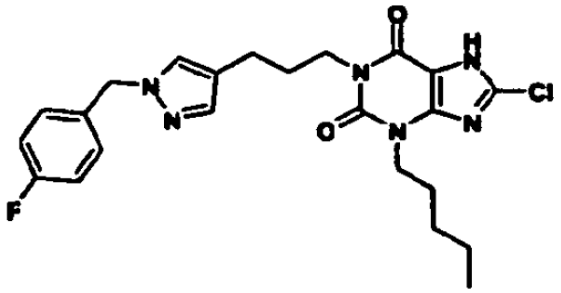


Se agitaron 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (81 mg, 0,2 mmol) y carbonato sódico (85 mg, 0,8 mmol) en DMF seca (2 ml) con bromuro de 2,4-difluorobencilo (166 mg, 0,8 mmol) a 45°C durante 18 h. La mezcla se desgaseó y se agitó con tetrakis(trifenilfosina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmol) y morfolina (176 mg, 2 mmol) a TA durante 6h. La reacción se trató y purificó por SPE de aminopropilo (5 g, lavando con THF-MeOH (1:1), luego MeOH puro, eluyendo con DCM-MeOH (1:1) con 5% de AcOH añadido) para producir el compuesto del título (37,7 mg) como un sólido. LC/MS: m/z 491 $[MH]^+$, RT 3,42 min.

Los siguientes compuestos (Tabla 1) se prepararon usando un método análogo a aquel para el Ejemplo 6, a partir de los haluros de bencilo correspondientes.

Tabla 2

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS:
7	 8-cloro-3-pentil-1-{3-[1-(fenilmetil)-1H-pirazol-4-il]propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17[a]	m/z 455 $[MH]^+$ RT 3,52 min
8	 8-cloro-1-(3-{1-[(3-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	11,6[a]	m/z 489$[MH]^+$ RT 3,52 min
9	 8-cloro-1-(3-{1-[{3-metilfenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	33	m/z 469$[MH]^+$ RT 3,54 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS:
10	 8-cloro-1-(3-{1-[{4-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	42	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,44 min

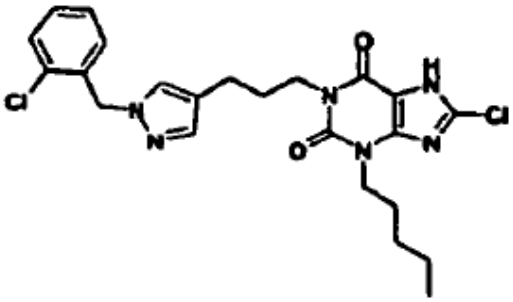
[a] después de la purificación adicional por MDAP.

Detalles de la RMN para los ejemplos seleccionados de la Tabla 2

Ejemplo 6: ^{1}H RMN (d^6 DMSO) 0,85 (3H, t, J = 7Hz), 1,21-1,34 (4H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 8Hz), 3,84-3,93 (4H, m), 5,26 (2H, s), 7,02-7,09 (1H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,61 (1H, s).

Ejemplo 7: 8-cloro-3-pentil-1-{3-[1-(fenilmetil)-1H-pirazol-4-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona; ^{1}H RMN ($DMSOd_6$) δ: 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,20-1,36 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,72-1,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,83-3,95 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 7,13-7,38 (m, 6H), 7,61 (s, 1H).

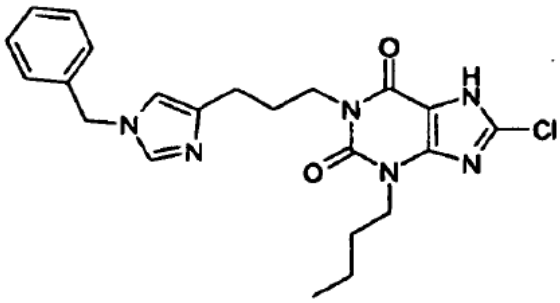
Ejemplo 11: 8-Cloro-1-(3-{1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se preparó por el método para 8-cloro-1-(3-{1-[(2,4-difluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, Ejemplo 6, pero a partir de bromuro de 2-clorobencilo (164 mg, 0,8 mmol). No obstante, con el fin de completar la etapa de desprotección se añadieron más tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg) y morfolina (0,15 ml) y se siguió agitando durante otras 5,5 h. La purificación por SPE de aminopropilo, tal como anteriormente, produjo el compuesto del título como un sólido (42 mg). LC/MS: m/z 489 $[MH]^+$, RT 3,67 min.

Ejemplo 12: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 3-Butil-8-cloro-1-{3-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

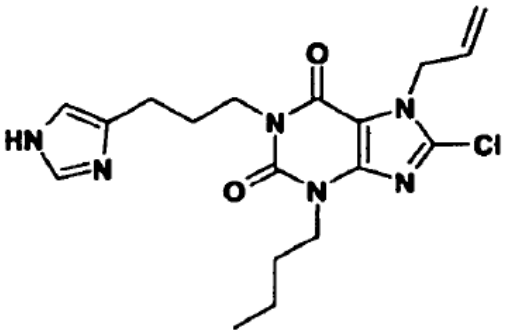


Se trató una disolución de 3-butil-8-cloro-1-[4-(1H-imidazol-4-il)butil]-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (300 mg, 0,77 mmol) en THF anhidro (5ml) con bromuro de bencilo (144 mg, 0,84 mmol) y DIPEA (147 µl, 0,84 mmol). La mezcla se dejó agitar hasta TA bajo nitrógeno durante 4 días. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M

(ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El bruto se purificó por una columna con SPE de sílice usando un gradiente 0,5-5% MeOH/DCM. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron en alto vacío. El producto se disolvió en THF (5 ml), luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0,077 mmol) y morfolina (670 µl, 7,67 mmol), y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 h. Se añadieron 88 mg de $Pd(PPh_3)_4$ (0,077 mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 2%). LC/MS: m/z 441 $[MH]^+$, RT 2,50 min.

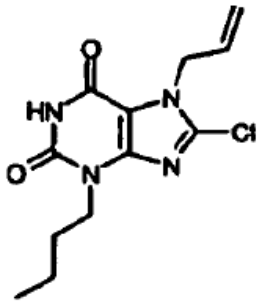
^1H RMN (DMSO-d_6) 8: 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,28 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,48 (superposición t con DMSO, 2H, J =7,5 Hz), 3,89 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,31, (m,6H), 8,03 (s,1H).

b) 3-Butil-8-cloro-1-[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



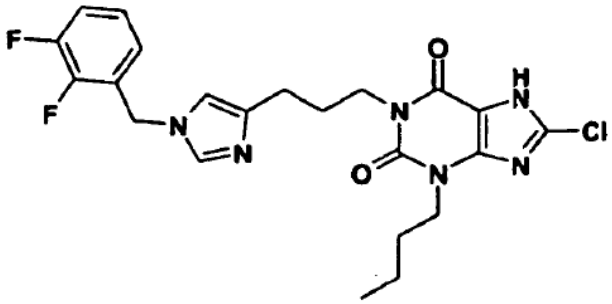
Se trató una disolución de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,8 g, 9,9 mmol) en THF anhidro (60 ml) con 3-(1H-imidazol-4-il)-1-propanol (1,5 g, 12 mmol) en THF anhidro (10 ml) y PPh_3 (3,4 g, 13 mmol). Se añadió DBAD (2,9 g, 13 mmol) en una porción y la mezcla se dejó agitar hasta TA, bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y H_2O. Se extrajo la capa acuosa y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto bruto se purificó por un cartucho SPE de sílice usando un gradiente MeOH/EtOAc (0,5%-7% MeOH). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,16 g, 55%). LC/MS: m/z 391 $[MH]^+$, RT 2,40 min.

c) 3-Butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



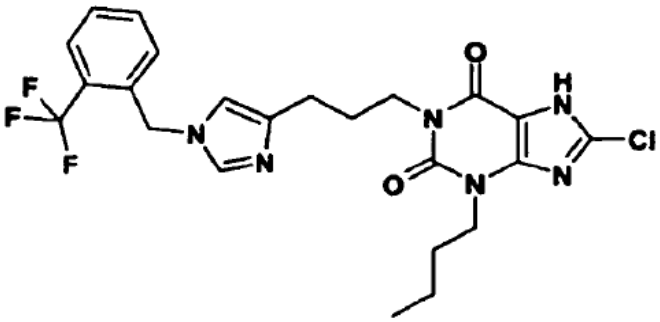
A una disolución de 3-butil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,34 g, 13,4 mmol) en DMF anhidra (19 ml) se le añadió NCS (1,97 g, 14,8 mmol) y se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 22 h. La mezcla se concentró *in vacuo* para producir un sólido amarillo que se filtró y se lavó con MeOH para proveer un primer cultivo. El filtrado se concentró hasta un sólido y se lavó con MeOH para proveer un segundo cultivo y se repitió en dos ocasiones más para proveer el compuesto del título. En el lavado final, el filtrado se purificó adicionalmente por cartucho de SPE (Si, 20 g) eluyendo con EtOAc: ciclohexano (1:1). Los sólidos combinados se secaron al vacío para producir el compuesto del título (2,42 g, 64%). LC/MS: m/z 283 $[MH]^+$.

Ejemplo 13: 3-Butil-8-cloro-1-(3-(1-[(2,3-difluorofenil)metil]-1H-imidazol-4-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



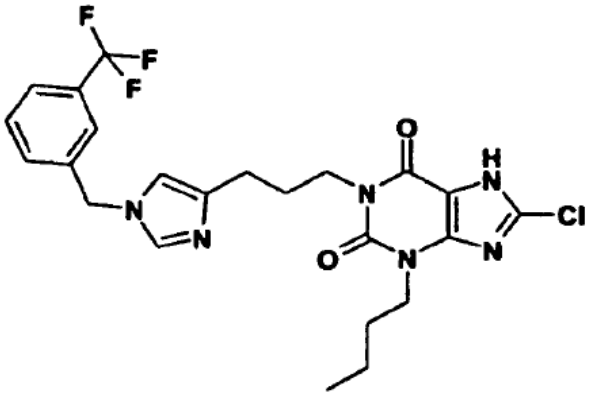
Se trató una disolución de 3-butil-8-cloro-1-[4-(1H-imidazol-4-il)butil]-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (150 mg, 0,38 mmol) en DMF anhidra (3 ml) con 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (54 µl, 0,42 mmol) y DIPEA (73 µl, 0,42 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 días. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna con SPE de sílice usando DCM para cargar el material en la columna y se lavaron las impurezas, luego se usó un gradiente 0-5% MeOH/DCM para eluir el compuesto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron y los residuos se disolvieron en DMF anhidra (3 ml). La disolución se desgaseó, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,034 mmol) y morfolina (200 µl, 2,3 mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 h. El producto bruto se purificó por un SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente a 0-5% AcGH/MeOH para eluir el producto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al alto vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 7%). LC/MS: m/z477 $[MH]^+$, RT 2,54 min.

Ejemplo 14: 3-Butil-8-cloro-1-[3-(1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-imidazol-4-il)propil]3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 3-butil-8-cloro-1-[4-(1H-imidazol-4-il)butil]-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (150 mg, 0,38 mmol) en DMF anhidra (3 ml) con 1-(clorometil)-2-(trifluorometil)benceno (61 µl, 0,42 mmol) y DIPEA (73 µl, 0,42 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 días. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna con SPE de sílice usando DCM para cargar el material a la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente 0-5% MeOH/DCM para eluir el compuesto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron, y los residuos se disolvieron en DMF anhidra (3 ml). La disolución se desgaseó, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0,030 mmol) y morfolina (174 µl, 2,0 mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 h. El producto bruto se purificó por un SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente 0-5% AcOH/MeOH para eluir el producto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al alto vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 26%). LC/MS: m/z 509 $[MH]^+$, RT 2,64 min.

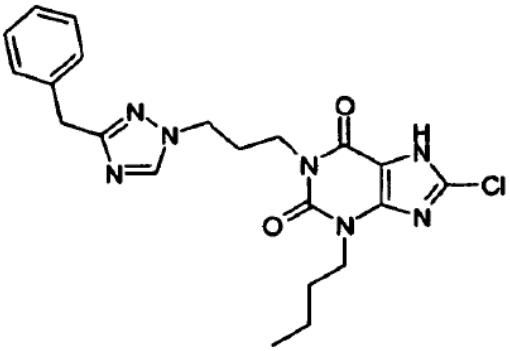
Ejemplo 15: 3-Butil-8-cloro-1-[3-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-imidazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 3-butil-8-cloro-1-[4-(1H-imidazol-4-il)butil]-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (150 mg, 0,38 mmol) en DMF anhidra (3 ml) con 1-(clorometil)-3-(trifluorometil)benceno (65 µl, 0,42 mmol) y DIPEA (73 µl, 0,42 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 días. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna con SPE de sílice usando DCM para cargar el material en la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente 0-5% MeOH/DCM para eluir el compuesto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron, y los residuos se disolvieron en DMF anhidra (3 ml). Esta disolución se desgaseó, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,027 mmol) y morfolina (156 µl, 1,8mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 h. El producto bruto se purificó por SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente 0-5% AcOH/MeOH para eluir el producto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al alto vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 9%). LC/MS: m/z 509 $[MH]^+$, RT 2,78 min.

Ejemplo 16: 3-Butil-8-cloro-1 -{3-[3-(fenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

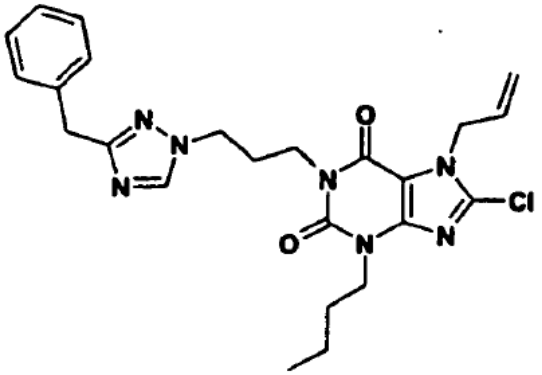
a)3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se desgaseó una disolución de 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propil}-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (669 mg, 1,39 mmol) en THF (7 ml), aplicando vacío y luego se introdujo nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (160 mg, 0,14 mmol) y luego la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (1,2 ml, 13,9 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 18 h, luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, produciendo un residuo amarillo. Se añadió MeOH y luego se pasó por SPE de aminopropilo, eluyendo el producto con 2-3% AcOH/ MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir un sólido amarillo pálido (380 mg). Se purificó aproximadamente un cuarto del material por HPLC autoprep y el resto se cristalizó a partir de MeOH: DMSO (1:1), produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg, 31%). LC/MS: m/z 442 $[MH]^+$, RT 3,0 min.

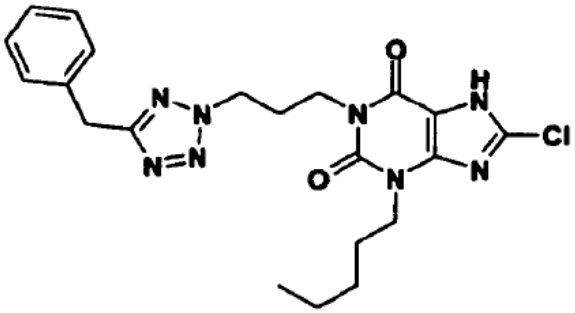
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7Hz), 1,30 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,90 (m, 6H), 4,13 (t, 2H, J = 7Hz), 7,24 (m, 5H), 8,36 (1H, s), 14,5 (br s, 1H).

b) 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propil}-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol (2,1 g, 13,2 mmol) en MeOH (40 ml) con NaOMe 0,5M en MeOH (29 ml) seguido de 1,3-dibromopropano (1,7 ml). Después de agitar durante 5 h a 50°C, la mezcla se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, produciendo un residuo oleoso (1,0 g). A esto se le añadió butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (917 mg, 3,2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,6 mmol). Se añadió DMF (15 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 20 h, luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El aceite resultante (1,52 g) se pasó por una columna con SPE de sílice (50 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. Se obtuvieron dos productos isoméricos del triazol como una mezcla 2:1, a favor del compuesto del título, como una pasta amarilla (697 mg, 67% en base a una relación de los isómeros presentes). LC/MS: m/z 482 $[MH]^+$, RT 3,3 min.

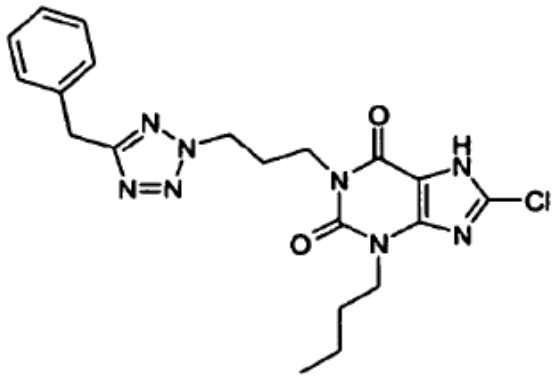
Ejemplo 17: 8-Cloro-3-pentil-1-{3-[5-(fenilmetil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 5-bencil-1H-tetrazol (1,0 g, 6,24 mmol) en MeOH (5 ml) con 1-cloro-3-yodopropano (1,0 ml, 9,36 mmol) y una disolución de NaOMe 0,5M en MeOH (4,7 ml, 9,36 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h, luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, produciendo un sólido amarillo. (796 mg). Se hicieron reaccionar 700 mg de este material con 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (732 mg, 2,47 mmol) y Cs_2CO_3 (967 mg, 3,0 mmol) en DMF (20 ml) a 75°C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y la mezcla se desgaseó aplicando vacío y luego se introdujo nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (428 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (2,1 ml, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 3 h, luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más. Los extractos combinados se concentraron, produciendo un residuo amarillo. Se añadió MeOH y luego se pasó por SPE de aminopropilo, eluyendo el producto con 2-3% AcOH/MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron, luego se purificaron por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 3%). LC/MS: m/z 457 $[MH]^+$, RT 3,5 min.

^{1}H RMN; (DMSO-d_6) δ: 0,85 (t, 3H, J = 7Hz), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,88 (t, 2H, J = 7Hz)$_f$ 3,97 (t, 2H, J = 7Hz), 4,17 (s, 2H), 4,67 (t, 2H, J = 7Hz), 7,20-7,32 (m, 5H), 14,5 (br s, 1H).

Ejemplo 18: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



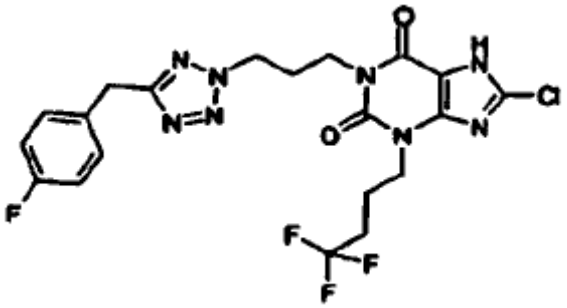
Se trató una disolución de 5-bencil-1H-tetrazol (1,8 g, 11,2 mmol) en MeOH (30 ml) con 1,3-dibromopropano (5,7 ml, 56,2 mmol) y NaOMe 0,5M en MeOH (31,5 ml), luego se agitó a 40°C bajo nitrógeno durante 60 h. La mezcla se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación parcial por SPE (20 g sílice, mezclas ciclohexano/EtOAc) y por el sistema Companion™ (SPE de sílice, mezclas ciclohexano/EtOAc) produjo un aceite (1,98 g, 62% de una mezcla de isómeros, 2:1 a favor de 2-(3-bromopropil)-5-(fenilmetil)-2H-tetrazol) que se tomó en bruto en la etapa siguiente. Se agitó una mezcla de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,74 g, 6,1 mmol), 2-(3-bromopropil)-5-(fenilmetil)-2H-tetrazol) bruto (1,9 g, 6,8 mmol), Cs_2CO_3 (2,2 g, 6,8 mmol) y DMF (60 ml) a 45°C bajo nitrógeno durante 24 h. La mezcla se desgaseó aplicando vacío y luego se introdujo nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (705 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (5,4 ml, 61,4 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 4 h, y luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, produciendo un residuo amarillo. Se añadió MeOH y luego se pasó por una columna de aminopropilo, eluyendo el producto con 2% AcOH/MeOH. El producto se purificó adicionalmente por el sistema Companion™, usando mezclas de ETOAc/ciclohexano. El sólido resultante se agitó con Et_2O en ebullición y se filtró después de enfriar hasta TA. Se recogió el compuesto del título como un sólido blanco (1,01 g, 37%) y se secó a 50°C al vacío.

LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,3 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7Hz), 1,29 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,89 (t, 2H, J = 7Hz), 3,97 (t, 2H, J - 7Hz)$_f$ 4,17 (s, 2H), 4,67 (t, 2H, J = 7Hz), 7,20-7,32 (m, 5H), 14,5 (br s, 1H).

Ejemplo 19: 8-Cloro-1 -(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



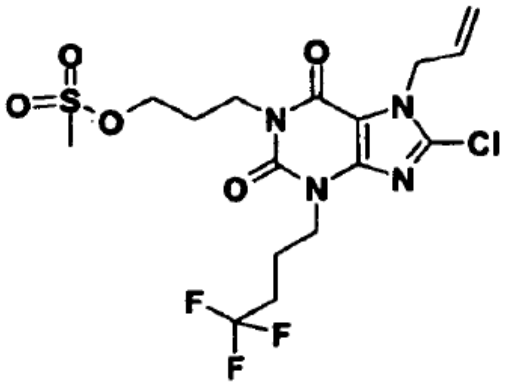
Se trató 5-[(4-fluorofenil)metil]-1H-tetrazol (75 mg, 0,4 mmol) con carbonato de potasio (100 mg, 0,7 mmol) y DMF (3 ml). La mezcla se trató con una disolución de 3-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato (100 mg, 0,2 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó y calentó a 60°C durante 3 horas y luego se enfrió y evaporó. El residuo se dividió entre cloroformo (4 ml) y agua (2 cm^3). Se añadió 1 cm^3 de bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 ml) a cada uno. La mezcla se separó y se evaporó la fase orgánica. El residuo se disolvió en THF anhidro (3 ml) y la mezcla se desgaseó por aplicación sucesiva y cautelosa de vació y presión de nitrógeno. La mezcla se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,008 mmol) y morfolina (0,2 ml, 2,3 mmol), y luego se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se evaporó y se dividió entre cloroformo (4 ml) y cloruro de amonio saturado acuoso (3 ml). La mezcla se separó y la fase acuosa se re-extrajo con cloroformo. La fase orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml). La disolución se añadió a la parte superior de un SPE de aminopropilo de 2 g y se lavó con MeOH (15 ml). El producto deseado se eluyó del cartucho con una disolución al 3% v/v de AcOH en MeOH (20 ml). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron, y el residuo se sometió a purificación por cromatografía en columna flash

(elución en gradiente de 10:1 ciclohexano/EtOAc a EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para producir el producto como un aceite incoloro. La trituración en éter dietílico mínimo provocó que el producto se solidificara y de este modo se secó completamente para producir el compuesto del título como un sólido blanco (18,7 mg, 18%).

LC/MS: m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,31 min.

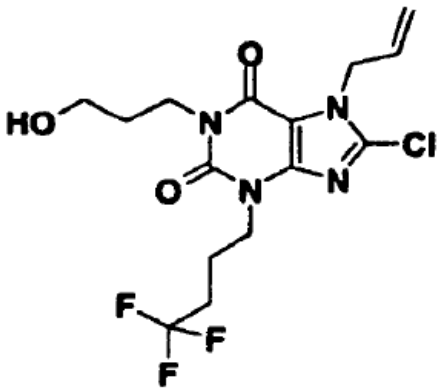
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,06 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,17 (m, 4H), 4,24 (t, 2H, J = 7,0Hz), 4,70 (t, 2H, J = 7,2Hz), 6,96 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

b) 3-[8-Cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato



Se trató una disolución de 8-cloro-1-(3-hidroxipropil)-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,82 g, 2,1 mmol) en DCM (20 ml) con trietilamina (0,2 ml, 3,1 mmol) y anhídrido metansulfónico (0,40 g, 2,3 mmol). Después de 1 h, la mezcla se trató con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml). La mezcla se separó y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (0,91 g), que se utilizó sin purificación adicional. LC/MS: m/z 473 $[MH]^+$, RT 3,17 min.

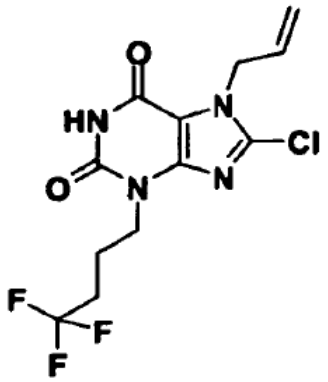
c) 8-Cloro-1-(3-hidroxipropil)-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,0 g, 3,0 mmol) en DMF (15 ml) con carbonato de cesio (1,16 g, 3,6 mmol) y 3-bromo-1-propanol (0,3 ml, 3,3 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h y luego se enfrió y se evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía flash usando una elución en gradiente de ciclohexano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,82 g, 75%).

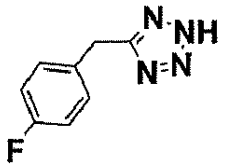
LC/MS: m/z 395 $[MH]^+$, RT 2,90 min

d)8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,0 g, 8,8 mmol) en DMF (20 ml) con carbonato sódico (1,15 g, 10,8 mmol) y 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (1,86 g, 9,7 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 18 h, luego se enfrió y se evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en una mezcla de éter dietílico y ciclohexano, luego el producto se filtró y se secó para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,18 g, 40%). LC/MS: m/z 337 $[MH]^+$, RT 2,83 min.

e) 5-[(4-Fluorofenil)metil]-1H-tetrazol

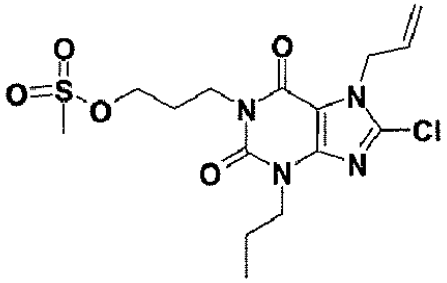


Se trató una mezcla de cloruro de trietilamonio (4,14 g, 30 mmol) y azida de sodio (1,95 g, 30 mmol) con una disolución de (4-fluorofenil)acetonitrilo (1,35 g, 10 mmol) en tolueno (14 ml), y la mezcla se agitó y calentó a 100°C durante 5 h. La mezcla enfriada se trató con agua (10 ml) y se separó. La fase acuosa se agitó y se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado hasta que el producto se había precipitado de la disolución. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó hasta producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,27 g, 72%). LC/MS: m/z 179 $[MH]^+$, RT 2,24 min.

Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 19: 8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, con metansulfonato y tetrazol apropiados. Se empleó MDAP para purificar más aquellos compuestos de pureza insuficiente tras la cromatografía de fase normal.

Los intermedios de metansulfonato y sus alcoholes precursores se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos:

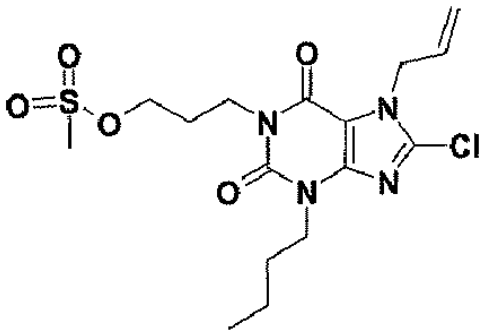
3-[8-Cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato



Se trató una disolución de 8-cloro-1-(3-hidroxipropil)-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,99 g, 6,1 mmol) en DCM (50 ml) con trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) y anhídrido metansulfónico (1,2 g, 6,9 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla se trató con agua (50 ml). La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,38 g), que se purificó sin purificación adicional.

LC/MS: m/z 405 $[MH]^+$, RT 2,93 min.

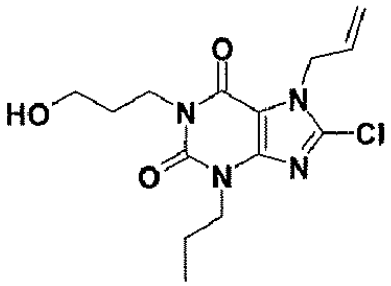
3-[3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato



Se preparó de acuerdo con el método utilizado para 3-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2,44 g).

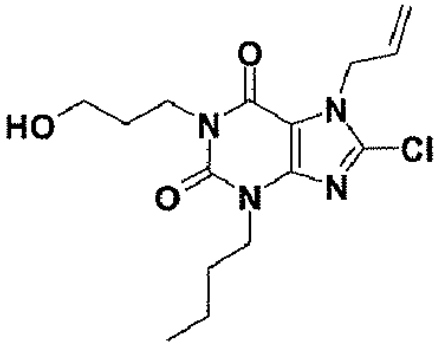
LC/MS: m/z 419 $[MH]^+$, RT 3,14 min.

8-Cloro-1-(3-hidroxipropil)-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,0 g, 11,1 mmol) en DMF (20 ml) con carbonato de cesio (3,7 g, 11,4 mmol) y 3-bromo-1-propanol (1,6 g, 11,5 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h y luego se enfrió y evaporó. El residuo se dividió entre EtOAc (60 ml) y bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron. El producto se purificó usando el sistema Companion™ y una elución en gradiente de ciclohexano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (2,6 g). LC/MS: m/z 327 $[MH]^+$, RT 2,62 min.

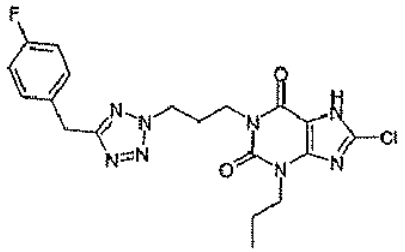
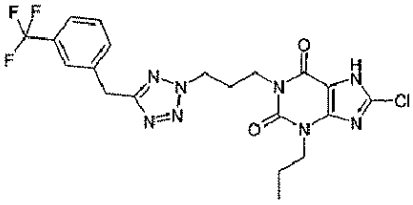
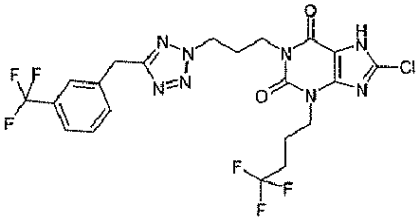
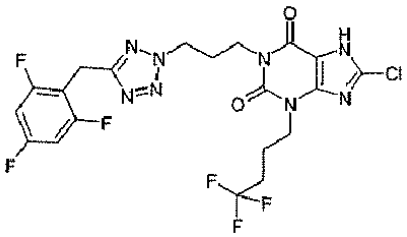
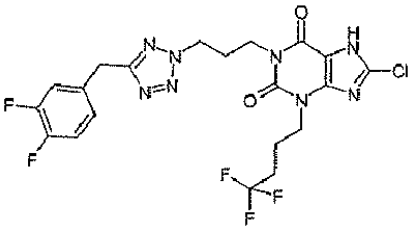
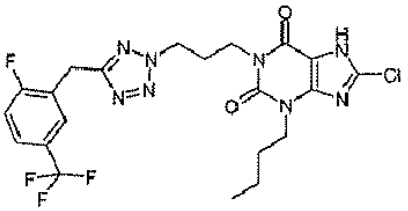
3-Butil-8-cloro-1-(3-hidroxipropil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se preparó de acuerdo con el método utilizado para 8-cloro-1-(3-hidroxipropil)-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (2,3 g).

LC/MS: m/z 341 $[MH]^+$, RT 2,85 min.

Tabla 3

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
20		8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,4 mg (14%)	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,14 min
21		8-cloro-3-propil-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8,0 mg (8%)	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,36 min
22		8-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,0 mg (19%)	m/z 565 $[MH]^+$ RT 3,34 min
23		8-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,0 mg (15%)	m/z 551 $[MH]^+$ RT 3,27 min
24		8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,1 mg (18%)	m/z 533 $[MH]^+$ RT 3,36 min
25		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23,9 mg (23%)	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,50 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
26		8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,8 mg (19%)	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,31 min
27		8-cloro-1-(3-{5-[(2,6-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	50,7 mg (51%)	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,33 min
28		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	46,4 mg (48%)	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,27 min
29		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-clorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25,4 mg (27%)	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,40 min
30		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,8 mg (40%)	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,31 min
31		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-clorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	38,5 mg (40%)	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,45 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
32		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	31,6 mg (34%)	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,31 min
33		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-clorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	33,1 mg (35%)	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,46 min
34		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-metilfenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	39,5 mg (43%)	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,37 min
35		3-butil-8-cloro-1-{3-{5-[(3-metilfenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,5 mg (40%)	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,40 min
36		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	43,7 mg (43%)	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,50 min
37		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-(metiloxi)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	28,6 mg (30%)	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,29 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
38		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(2-tienilmetil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	33,4 mg (37%)	m/z 449 $[MH]^+$ RT 3,20 min
39		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,6-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,4 mg (36%)	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,49 min
40		8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5,6 mg (6%)	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,10 min
41		8-cloro-1-(3-{5-[(3-clorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5,9 mg (6%)	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,29 min
42		8-cloro-1-(3-{5-[(4-clorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,9 mg (16%)	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,30 min
43		8-cloro-1-(3-{5-[(3-metilfenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,5 mg (20%)	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,23 min
44		8-cloro-1-[3-(5-{[2-{metiloxi)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,5 mg (16%)	m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,12 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
45		8-cloro-3-propil-1-{3-[5-(2-tienilmetil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,0 mg (20%)	m/z 435 $[MH]^+$ RT 3,02 min
46		8-cloro-1-(3-{5-[(2,6-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,4 mg (20%)	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,11 min
47		8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,4 mg (20%)	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,44 min
48		8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,1 mg (21%)	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,16 min
49		8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,5 mg (23%)	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,19 min
50		8-cloro-1-(3-{5-[(2,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8,5 mg (9%)	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,14 min
51		8-cloro-3-propil-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,4 mg (18%)	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,09 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
52		8-cloro-1-[3-(5-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	22,3 mg (22%)	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,28 min
53		8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,2 mg (17%)	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,30 min
54		8-cloro-1-[3-(5-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,2 mg (18%)	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,34 min
55		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,6-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,2 mg (19%)	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,29 min
56		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20,1 mg (20%)	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,58 min
57		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil}-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,3 mg (20%)	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,33 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
58		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,9 mg (19%)	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,33 min
59		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,7 mg (23%)	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,33 min
60		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,1 mg (18%)	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,32 min
61		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	24,0 mg (25%)	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,31 min
62		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,9 mg (17%)	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,38 min
63		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	32,8 mg (31%)	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,51 min
64		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20,7 mg (21%)	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,35 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
65		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23,9 mg (23%)	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,44 min
66		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	13,9 mg (13%)	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,53 min
67		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,5 mg (17%)	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,63 min

Detalles de RMN para ejemplos seleccionados de la Tabla 3:

Ejemplo 20:

8-Cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,80 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 7Hz), 4,70 (t, 2H, J = 7,5Hz), 6,96 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 13,15 (br s,1H).

Ejemplo 23: 8-Cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1-(3-{5-[{2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,07 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,18 (t, 2H, J = 7,1Hz), 4,20 (s, 2H), 4,24, (t, 2H, J = 6,8Hz), 4,68 (t, 2H, J = 7,3Hz), 6,67 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 13,04 (br s, 1H).

Ejemplo 24: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 2,03-2,10 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 2H), 4,16-4,19 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J=7,1Hz), 4,71(t, 2H, J=7,1Hz), 7,00-7,13 (m, 3H), 13,06 (bs, 1H).

Ejemplo 27: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,99 (t, 3H, J=7,5Hz), 176-1,86 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,65-4,69 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,31-7,33, (m, 2H), 13,18 (bs, 1H).

Ejemplo 28: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,97 (t, 3H, J=7,5Hz), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H), 4,68-4,71 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,20-7,26, (m, 2H), 13,14 (bs, 1H).

Ejemplo 29: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,97 (t, 3H, J=7,5Hz), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 4,09 (t, 2H, J=7,5Hz), 4,26 (t, 2H, J=7,5Hz), 4,34 (s, 2H), 4,70 (t, 2H, J=7,3Hz), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,25-7,27, (m, 1H), 7,35-7,37, (m, 1H), 13,34 (bs, 1H).

Ejemplo 30: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7Hz), 1,40 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,21 (s, 2H), 4,26 (t, 2H , J = 6,5Hz), 4,70 (t, 2H, J = 7,5Hz), 6,90 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 13,25 (br s, 1H).

Ejemplo 31: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,99 (t, 3H, J=7,5Hz), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J=7,5Hz), 4,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=7,5Hz), 4,70 (t, 2H, J=7,3Hz), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,26-7,30, (m, 2H), 13,35 (bs, 1H).

Ejemplo 32: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99 (t, 3H, J = 7Hz), 1,43 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H , J = 7Hz), 4,72 {t, 2H, J = 7,5Hz), 6,98 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 13,35 (br s, 1H).

Ejemplo 33: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-clorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,02 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,45 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,22 (s, 2H), 4,29 (t, 2H , J = 7Hz), 4,75 (t, 2H, J = 7,5Hz), 7,27 (s, 4H), 13,35 (br s, 1H).

Ejemplo 48: 8-Cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99 (t, 3H, J - 7,5 Hz), 1,80 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 7Hz), 4,70 (t, 2H, J = 7,5Hz), 6,80 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

Ejemplo 51: 8-Cloro-3-propil-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona : ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,80 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 6,5Hz), 4,67 (t, 2H, J = 7,3Hz), 6,68 (t, 2H, J = 8,1Hz).

Ejemplo 52: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,99 (t, 3H, J=7,3Hz), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 4,24 (t, 2H, J=7,1Hz), 4,39 (s, 2H), 4,64 (t, 2H, J=7,1Hz), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,38-7,44, (m, 1H), 7,49-7,51, (m, 1H), 13,17 (bs, 1H).

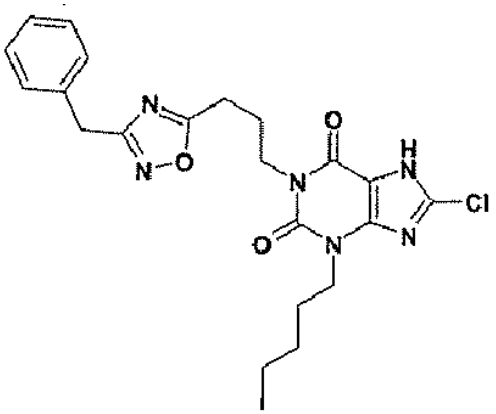
Ejemplo 59: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,99 (t, 3H, J=7,6Hz), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 4,09 (t, 2H, J=7,5Hz), 4,17 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J=7,5Hz), 4,71 (t, 2H, J=7,3Hz), 7,00-7,14 (m, 3H), 13,07 (bs, 1H).

Ejemplo 61:^{1}H RMN ($CDCl_3$): 0,96 (t, 3H, J=7,2Hz), 1,32-1,47 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 2H), 4,06-4,12 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,67-4,73 (m, 2H), 6,84-7,04 (m, 3H), 13,05 (bs, 1H).

Ejemplo 64: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,3Hz), 1,41 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H , J = 6,5Hz), 4,67 (t, 2H, J = 7,4Hz), 6,67 (t, 2H, J = 8,0Hz), 13,25 (br s, 1H).

Ejemplo 68 : 8-Cloro-3-pentil-1 -{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

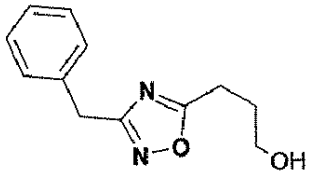
a) 8-Cloro-3-pentil-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propanol (88 mg, 0,4 mmol) en THF (4 ml) con 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,34 mmol) y PPh_3 (115 mg, 0,44 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió DBAD (101 mg, 0,44 mmol) en una porción y la reacción se dejó reaccionar durante 5 h. La mezcla se desgaseó aplicando vacío y luego se introdujo nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,034 mmol) y la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (294 µl, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco después de la purificación por MDAP (64 mg, 42%). LC/MS: m/z 457 $[MH]^+$, RT 3,4 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,85 (t, 3H, J = 7Hz), 1,22-1,34 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7Hz), 3,88 (t, 2H, J = 7Hz), 3,95-4,00 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 5H), 14,5 (br s, 1H).

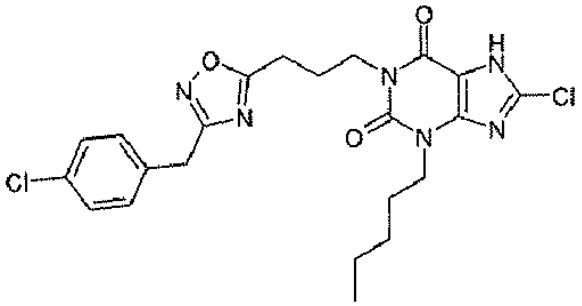
b) 3-[3-(Fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propanol



Se calentó una mezcla de γ-butirolactona (223 µl, 2,9 mmol), benzamidina oxima (480 mg, 3,2 mmol), disolución de NaOEt al 21% en EtOH (1,3 ml) y EtOH (3 ml), en el microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto del título se purificó sobre sílice usando el sistema Companion™ para producir un aceite amarillo pálido (143 mg, 23%). LC/MS: m/z 219 $[MH]^+$, RT 2,4 min.

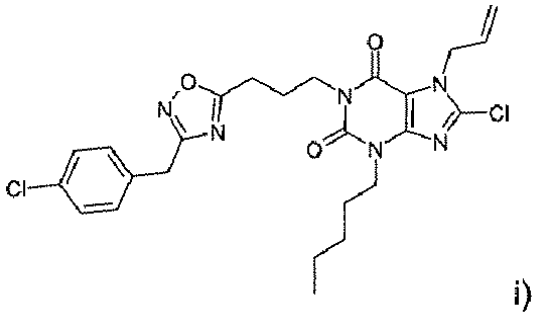
Ejemplo 69: 8-Cloro-1-(3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-1-(3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se desgaseó una disolución de 8-cloro-1-(3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,18 g, 0,34 mmol) en DMF (5 ml) por evacuación secuencial del matraz y admisión de nitrógeno (x3) y morfolina (0,5 ml, 5,8 mmol), y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (80 mg, 0,068 mmol). La disolución se agitó durante 72 h, luego se concentró y los residuos se cargaron a un SPE de aminopropilo (10 g) con MeOH. La elución con MeOH, seguida de 5% AcOH/MeOH, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, que se lavó con éter para producir un sólido blanco (0,053 g, 32%). LC/MS: m/z 491 $[MH]^+$, RT 3,69 min

b) 8-Cloro-1-(3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



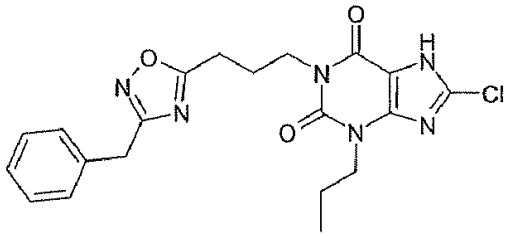
i)

i) Se sometió a reflujo una mezcla de γ-butirolactona (8 ml, 104 mmol), 4-clorobenzamidina oxima (3,0 g, 16,25 mmol), disolución de NaOMe al 30% en MeOH (5 ml) y MeOH (80 ml) durante 30 h, se enfrió y se concentró. Los residuos se purificaron por cromatografía flash sobre sílice, eluyendo con DCM/BOH/0,88 amoníaco acuoso (200:8:1) para proveer un aceite amarillo (13 g). Este material se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con hidróxido de sodio 2M (100 ml) y los orgánicos se separaron, secaron y concentraron para producir 3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-propanol como un aceite viscoso (3,95 g, 96%) que se utilizó en la etapa siguiente.

ii) A una disolución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,10 g, 0,34 mmol), 3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-propanol (0,086 g, 0,34 mmol) y trifenilfosfina (0,186 g, 0,69 mmol) en THF (5 ml) se le añadió dibencilazodicarboxilato (0,204 g, 0,68 mmol) y la disolución se agitó durante 18 h. La disolución luego se concentró y los residuos se cromatografiaron sobre sílice (20 g, SPE) eluyendo con DCM inicialmente, luego con mezclas de DCM/Et_2O para producir el compuesto del título contaminado con productos secundarios de dibencilazodicarboxilato (0,18 g). Se utilizó material bruto en la etapa de desprotección. LC/MS: m/z 531 $[MH]^+$, RT 3,83 min.

Ejemplo 70: 8-Cloro-1-(3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

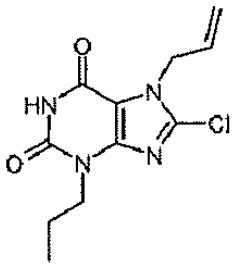
a) 8-Cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (200 mg, 0,74 mmol) en THF (4 ml) con 3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propanol (195 mg, 0,89 mmol) y PPh_3 (254 mg, 0,96 mmol). Se añadió DBAD (223 mg, 0,96 mmol) en una porción y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se purificó por una columna con SPE de sílice usando un gradiente 0-70% ciclohexano/EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron, concentraron y purificaron adicionalmente por una columna con SPE de sílice usando un gradiente 0-60% ciclohexano/EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron, luego se disolvieron en THF anhidro (4 ml). La disolución se desgaseó por alto vacío, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (86 mg, 0,074 mmol) y morfolina (644 µl, 7,4 mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 1 día. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al alto vacío. El producto bruto se purificó por SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente 2-4% AcOH/MeOH para eluir el producto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al alto vacío para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (74 mg, 23%). LC/MS: m/z 429 $[MH]^+$, RT 3,14 min.

^{1}H RMN; (DMSO-d_6) δ: 0,87 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,65 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,86 (t, 2H, J = 7Hz), 3,97 (superposición s, t, 4H), 7,27 (m, 5H) 14,46 (s, 1H).

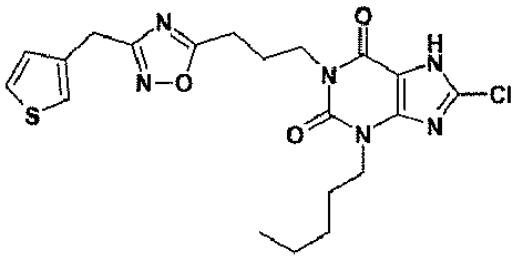
b) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se calentó una mezcla de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,6 mmol), 1-yodopropano (1,2 g, 6,9 mmol) y carbonato sódico (0,9 g, 8,5 mmol) en DMF (40 ml) a 50°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trató con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron. El residuo se trituró con éter/ciclohexano, el sólido se filtró y se secó para producir el compuesto del título (0,82 g, 46%). LC/MS: m/z 269 $[MH]^+$.

Ejemplo 71: 8-Cloro-3-pentil-1-{3-[3-(3-tienilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

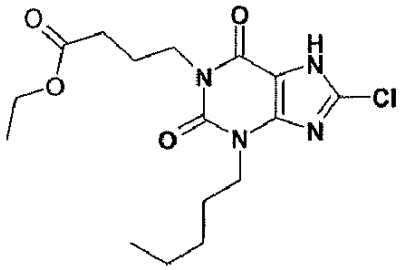
a) 8-Cloro-3-pentil-1-{3-[3-(3-tienilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se calentó una mezcla de etil 4-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (70 mg, 0,19 mmol), N-hidroxi-2-(3-tienil)etanimidamida (36 mg, 0,23 mmol), disolución de NaOEt al 21% en EtOH (78 µL, 0,21 mmol) y EtOH (1,5 ml) en el microondas a 140°C durante 10 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre

HCl 2M (ac) y EtOAc. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y purificaron por MDAP. El compuesto del título se liofilizó a partir de 1,4-dioxano para producir un sólido blanco (27 mg, 31%). LC/MS: m/z 463 $[MH]^+$, RT 3,4 min.

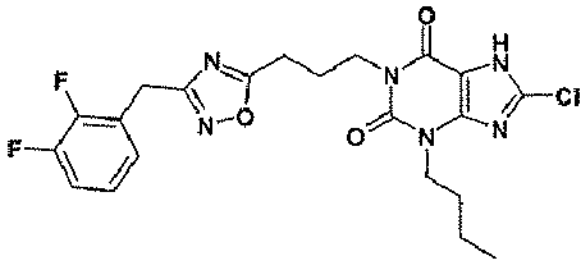
b) Etil 4-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato



Se trató una disolución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,0 g, 10,1 mmol) en DMF anhidra (35 ml) con Cs_2CO_3 (3,6 g, 11,1 mmol) y etil 4-bromobutirato (1,6 ml, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h, luego se desgaseó bajo vacío moderado y se introdujo nitrógeno. Esto se repitió dos veces. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,17 g, 1,0 mmol) y la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (8,8 ml, 101 mmol) y se dejó agitar durante 3 h a TA. La mezcla se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró, produciendo un sólido amarillo (5,16 g). El residuo se absorbió en MeOH y se dividió en dos porciones iguales, y luego cada una se pasó por SPE de aminopropilo (20 g), eluyendo con MeOH seguido de 5% AcOH/MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron produciendo el compuesto del título como un sólido prácticamente blanco (3,01 g, 80%). LC/MS: m/z 371 $[MH]^+$ RT 3,2 min.

Ejemplo 72: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

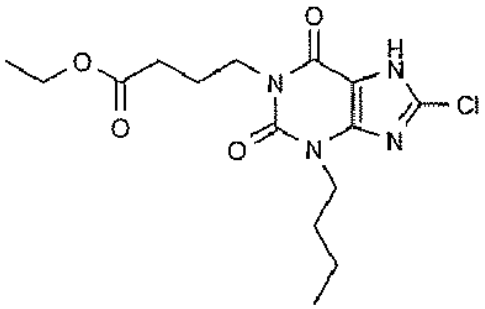
a) 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(2,3-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se disolvió 2,3-difluorofenilacetonitrilo (23 mg, 0,15 mmol) en EtOH (1 ml). Se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (14 mg, 0,20 mmol) seguido de agua (0,5 ml) y carbonato de potasio (41 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche y luego se enfrió y dividió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se evaporó y la amidoxima bruta así obtenida se disolvió en EtOH (1 ml). Se añadió etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (43 mg, 0,12 mmol) y 21% en peso etóxido de sodio etanólico (0,067 ml, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M, la fase orgánica se evaporó y el producto se purificó por MDAP para proveer el compuesto del título como un sólido (13 mg). LC/MS: m/z479 $[MH]^+$, RT 3,52 min.

^{1}H RMN (MeOH-d_4) δ: 0,96 (t, 3H, J = 7Hz), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,97 (t, 2H, J = 7Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7Hz), 4,05 (s, 2H), 4,12 (t, 2H, J = 7Hz), 7,03-7,25 (m, 3H).

b) Etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato

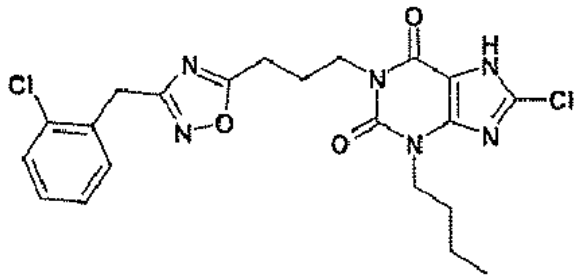


A 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (6,0 g, 21,24 mmol) en DMF seca (100 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (7,62 g, 23,36 mmol) seguido de etil 4-bromobutirato (4,556 g, 23,36 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 18 h y se dejó enfriar, luego se desgaseó evacuando y readmitiendo nitrógeno repetidamente. Se añadió morfolina (14,9 g, 171 mmol) seguida de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,0 g, 3,46 mmmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadieron EtOAc (300 ml), HCl 2M (150 ml) y agua (100 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se filtró. El filtrado se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto bruto (10 g) se purificó por SPE de aminopropilo (3 x 20 g), cargando en THF/MeOH (1:1), lavando con THF/MeOH (1:1) y MeOH puro, y eluyendo el producto con DCM/MeOH (1:1) que contenía AcOH al 5% para producir el compuesto del título (5,08 g).

LC/MS: m/z 357 $[MH]^+$ RT 3,06 min.

^{1}H RMN (d^4 MeOH) 0,96 (3H, t, J = 7Hz), 1,33-1,42 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,12-2,21 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 8Hz), 3,99 (2H, t, J = 7Hz), 4,03 (2H, s), 4,11 (2H, t, J = 7Hz), 7,03-7,21 (3H, m).

Ejemplo 73: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(2-clorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

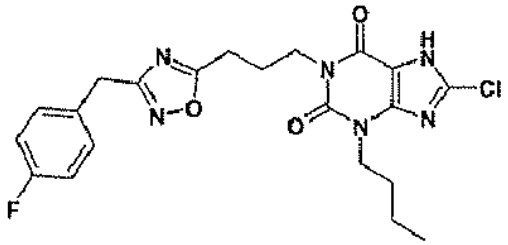


Se calentaron etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (53 mg, 0,15 mmol) y (1Z)-2-(2-clorofenil)-N-hidroxietanimidamida (30 mg, 0,18 mmol; Entrada 1, tabla 7) en EtOH (0,75 ml) con etóxido de sodio etanólico al 21% (0,083 ml, 0,22 mmol) a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió luego entre EtOAc y HCl 2M, y la fase orgánica se evaporó. El producto se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido (34,8 mg).

LC/MS: m/z 477 $[MH]^+$, RT 3,59 min.

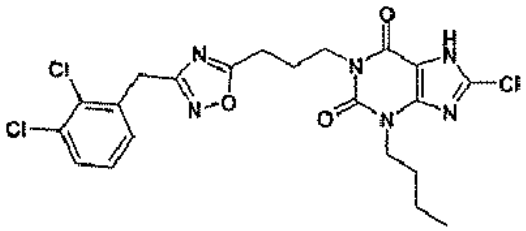
^{1}H RMN (d^6 DMSO) 0,89 (3H, t, J = 8Hz), 1,24-1,34 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7Hz), 3,89 (2H, t, J = 7Hz), 3,98 (2H, t, J = 7Hz), 4,09 (2H, S), 7,28-7,48 (4H, m).

Ejemplo 74: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Comenzando por (1Z)-2-(4-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida (28 mg, 0,18 mmol; Entrada 2, Tabla 7) se obtuvo de modo similar el compuesto del título como un sólido (10,0 mg). LC/MS: m/z 461 $[MH]^+$, RT 3,49 min.

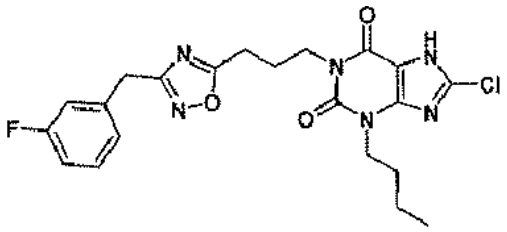
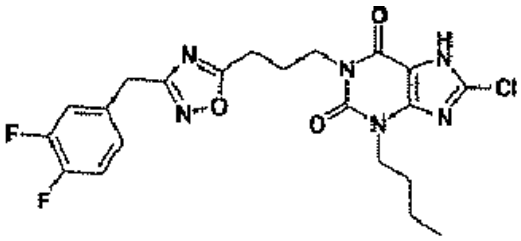
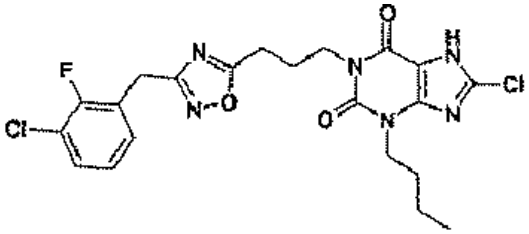
Ejemplo 75: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(2,3-diclorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



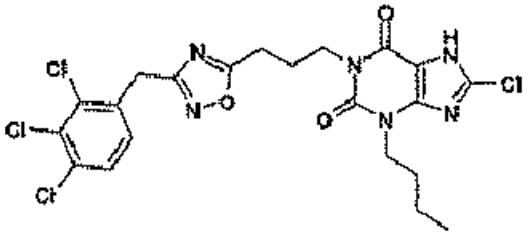
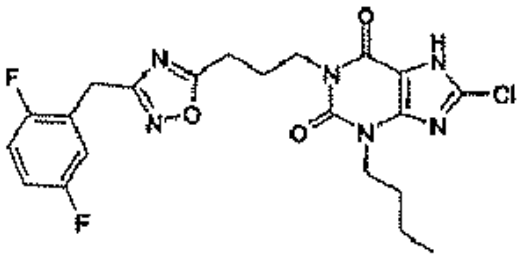
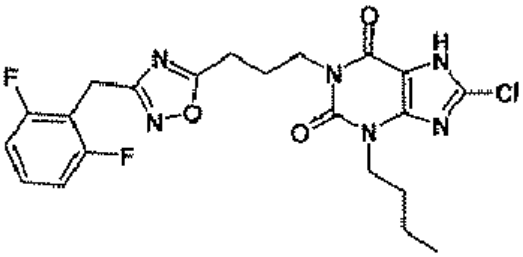
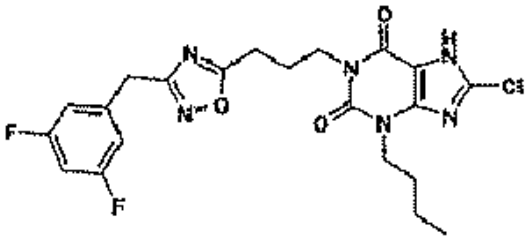
Se calentaron juntos etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (53 mg, 0,15 mmol) y (1Z)-2-(2,3-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida (36 mg, 0,165 mmol; Entrada 3, Tabla 7) y etóxido de sodio etanólico al 21% (0,083 ml, 0,22 mmol) en EtOH (0,75 ml) en el reactor de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M, la fase orgánica se separó, se evaporó y el producto se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido (42,1 mg). LC/MS: m/z 511, 513, 515 (isótopos) $[MH]^+$, RT 3,66 min.

Los siguientes compuestos (Tabla 4) se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 75, usando la amidoxima apropiada, (con las excepciones de que para el Ejemplo 87 (Tabla 4) durante el tratamiento el pH se ajustó hasta 5 antes de la extracción con EtOAc; y en el caso del Ejemplo 88 (Tabla 4), el producto bruto se agitó durante 18 h con EtOH (1 ml) y NaOH 2M (0,5 ml) y en el Ejemplo 89 (Tabla 4) se agitó durante 18 h con EtOH (0,75 ml) y NaOH 2M (0,5 ml) antes de repetir el tratamiento y purificar por MDAP).

Tabla 4

Ej	Estructura	Amidoxima (véase tabla 7)	Peso de amidoxima Mg	Rendimiento mg	LC/MS:
76	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	4	28	32,4	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,41 min
77	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5	31	28,3	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,46 min
78	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-{3-cloro-2-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	6	33	32,3	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,55 min

Ej	Estructura	Amidoxima (véase tabla 7)	Peso de amidoxima Mg	Rendimiento mg	LC/MS:
79	1-{3-[3-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	10	32	30,5	m/z 487 [MH]+ RT 3,27 min
80	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2-cloro-5-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19	33	26,2	m/z 495 [MH]+ RT 3,47 min
81	3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(2-tienilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21	26	33,4	m/z 449 [MH]+ RT 3,23 min
82	1-{3-[3-(1-benzofuran-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	22	31	27,3	m/z 483 [MH]+ RT 3,47 min

Ej	Estructura	Amidoxima (véase tabla 7)	Peso de amidoxima Mg	Rendimiento mg	LC/MS:
83	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,3,4-triclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15	42	29,8	m/z 545 [MH]+ RT 3,79 min
84	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,5-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16	31	34.8	m/z 479 [MH]+ RT 3,35 min
85	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,6-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17	31	38.2	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,31 min
86	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(3,5-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18	31	35,4	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,39 min

Ej	Estructura	Amidoxima (véase tabla 7)	Peso de amidoxima Mg	Rendimiento mg	LC/MS:
87	3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	31	16,1	m/z 482 $[MH]^+$ RT 3,31 min
88	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(3-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7	28	10	m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,07 min
89	N-[3-({5-[3-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil)fenil] metansulfonamida	25	40	28,4	m/z 536 $[MH]^+$ RT 3,03 min

Detalles de RMN para los ejemplos seleccionados de la Tabla 4:

Ejemplo 76: 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(3-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 7Hz), 3,90 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,98 (t, 2H, J = 7Hz), 4,02 (s, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H).

Ejemplo 77: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(3,4-difluorobencil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,25-1,34 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7Hz), 3,89 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,98 (t, 2H, J = 7Hz), 4,02 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 14,45 (br s, 1H).

Ejemplo 79: 1-{3-[3-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7Hz), 3,88-3,95 (m, 4H), 3,99 (t, 2H, J = 7Hz), 5,98 (s, 2H), 6,70-6,86 (m, 3H).

Ejemplo 87: 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7Hz), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7Hz), 3,90 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 7Hz), 4,04 (s, 2H), 6,92-7,50 (m, 5H), 10,95 (s, 1H).

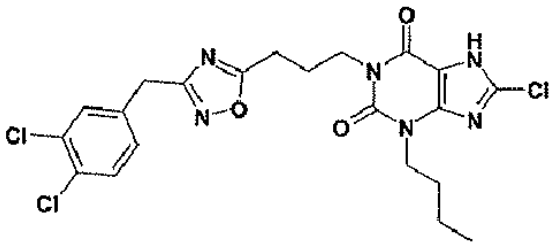
Ejemplo 88: 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(3-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7Hz), 3,86 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J = 7Hz), 3,99 (t, 2H, J = 7Hz), 6,58-6,68 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 9,40 (s,1H).

Ejemplo 89: N-[3-({5-[3-(3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil)fenil]metansulfonamida

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 2,97 (s, 3H), 3,90 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,96 (s, 2H), 3,97 (t, 2H, J = 7Hz), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 8Hz), 9,75 (s,1H), 14,45 (br s, 1H).

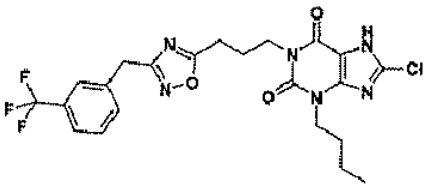
Ejemplo 90: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{3-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

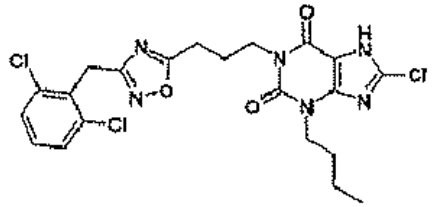
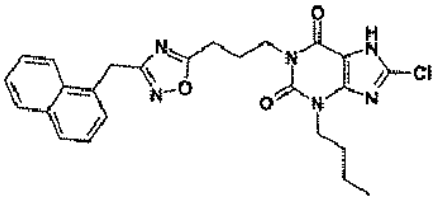
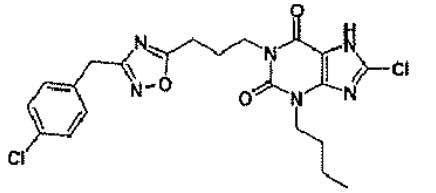
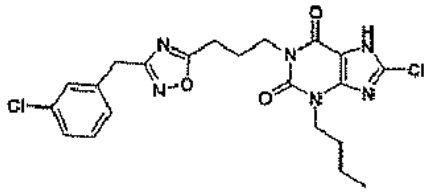
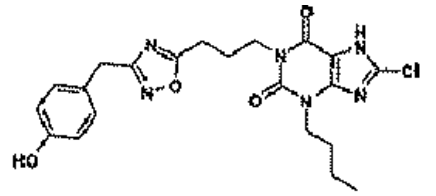


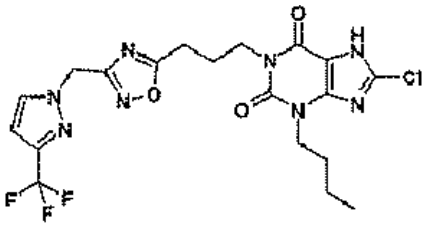
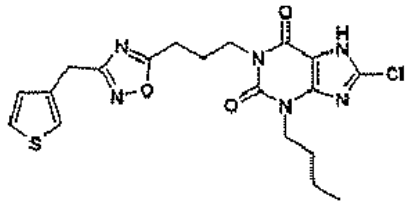
Se calentaron juntos etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (71 mg, 0,2 mmol), (1Z)-2-(3,4-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida (48 mg, 0,22 mmol) y 21% en peso de etóxido de sodio metanólico (0,111 ml, 0,3 mmol) en EtOH (1 ml) en el reactor de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió luego entre EtOAc y HCl 2M, la fase orgánica se separó y evaporó, y el producto bruto se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido (48,8 mg). LC/MS: m/z 511, 513 $[MH]^+$, RT 3,65 min.

Los siguientes compuestos (Tabla 5) se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 90, usando la amidoxima apropiada (con la excepción de que para el Ejemplo 91, se añadieron 0,185 ml, (0,5 mmol) de etóxido de sodio al 21% con el fin de permitir que las amidoximas sean las sales de hidrocloruro).

Tabla 5

Ej	Estructura	Amidoxima	Peso de amidoxima mg	Rendimiento mg	LC/MS:
91	 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-N-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]etanimidamidahidrocloruro	56	46,5	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,63 min

Ej	Estructura	Amidoxima	Peso de amidoxima mg	Rendimiento mg	LC/MS:
92	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-2-(2,6-diclorofenil)-W-hidroxietanimidamida	48	53,8	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,64 min
93	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(1-naftalenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-N-hidroxi-2-(1-naftalenil)etanimidamida	44	48,6	m/z 493 $[MH]^+$ RT 3,67 min
94	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-2-(4-clorofenil)-N-hidroxietanimidamida	41	35,6	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,60 min
95	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-2-(3-clorofenil)-N-hidroxietanimidamida	41	39,4	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,64 min
96	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(4-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-N-hidroxi-2-{4-hidroxifenil)etanimidamida	36	53,5	m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,08 min

Ej	Estructura	Amidoxima	Peso de amidoxima mg	Rendimiento mg	LC/MS:
97	 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-N-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanimidamida	46	58,1	m/z 501 $[MH]^+$ RT 3,33 min
98	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(3-tienilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	(1Z)-N-hidroxi-2-(3-tienil)etanimidamida	34	32,6	m/z 449 $[MH]^+$ RT 3,31 min

Detalles de RMN para los ejemplos seleccionados de la Tabla 5

Ejemplo 91: ^{1}H RMN (d^6 DMSO) 0,88 (3H, t, J = 7Hz), 124-1,33 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7Hz), 3,89 (2H, t, J = 7Hz), 3,97 (2H, t, J = 7Hz), 4,14 (2H, s), 7,52-7,70 (4H, m).

Ejemplo 94: 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-,$_6$) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7Hz), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J - 7Hz), 3,88 (t, 2H, J = 7Hz), 3,97 (t, 2H, J = 7Hz),

4,00 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 4H).

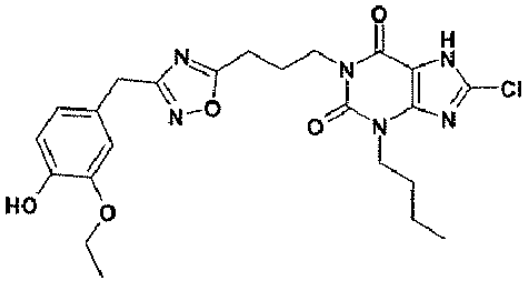
Ejemplo 96: 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(4-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7Hz), 3,82 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J = 7Hz), 3,98 (t, 2H,J = 7Hz), 6,68 (d, 2H, J = 9Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9Hz), 9,32 (s, 1H).

Ejemplo 97: 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7Hz), 3,91 (t, 2H, J = 7Hz), 3,97 (t, 2H, J = 7Hz), 5,62 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

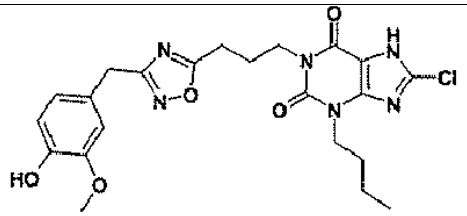
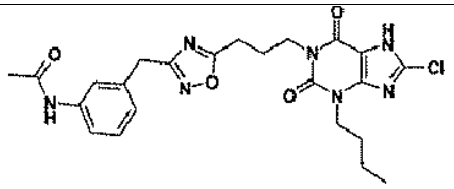
Ejemplo 99: 3-Butil-8-cloro-1-[3-(3-{[3-(etiloxi)-4-hidroxifenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se mezclaron etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (53 mg, 0,15 mmol) y (12)-2-[3-(etiloxi)-4-hidroxifenil]-N-hidroxietanimidamida (35 mg, 0,165 mmol; entrada 11, Tabla 7) en EtOH (0,75 ml). Se añadió etóxido de sodio etanólico (21% en peso, 0,083 ml, 0,22 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 140°C durante 10 min. Se añadieron luego otros 0,055 ml (0,15 mmol) de disolución de NaOEt y la mezcla se calentó durante otros 10 min a 140°C. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M, y la fase orgánica se evaporó y purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido (29,6 mg). LC/MS: m/z 503 $[MH]^+$, RT 3,15 min.

Los siguientes compuestos (Tabla 6) se prepararon usando un método análogo a aquel para el Ejemplo 99, usando la amidoxima apropiada (con la excepción de que para el Ejemplo 100 (Tabla 6), el producto bruto después del tratamiento se agitó con EtOH (1 ml) y NaOH 2M (0,5 ml) durante toda la noche con el fin de hidrolizar el éster de partida residual antes de repetir el tratamiento de HCl y purificar por MDAP).

Tabla 6

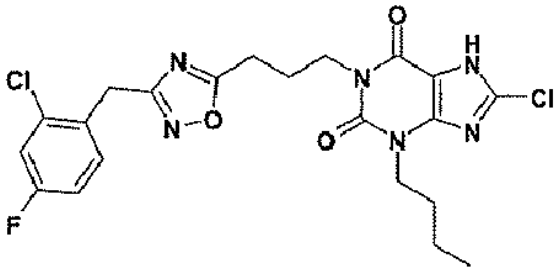
Ej	Estructura	Amidoxima (véase tabla 7)	Peso de aldoxima mg	Rendimiento mg	LC/MS:
100	 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12	32	19,3	m/z 489 $[MH]^+$ RT 2,98 min
101	 N-[3-({5-[3-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil)fenil]acetamida	14	34	23,6	m/z 500 $[MH]^+$ RT 2,94 min

Detalles de RMN para los ejemplos seleccionados de la Tabla 6

Ejemplo 101: N-[3-({5-[3-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil)fenil]acetamida

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 5H), 2,92 (t, 2H, J = 7Hz), 3,91 (t, 2H, J = 7Hz), 3,94 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,88-7,50 (m, 4H), 9,90 (s, 1H).

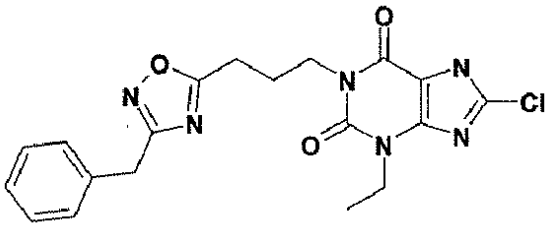
Ejemplo 102: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se calentaron juntos etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (100 mg, 0,28 mmol) y (1Z)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida (62,4 mg, 0,308 mmol) y 21% en peso de etóxido de sodio metanólico (0,157 ml, 0,42 mmol) en un reactor de microondas en EtOH (1,5 ml) a 140°C durante 10 min. La mezcla se trató dividiendo entre EtOAc y HCl 2M. La fase orgánica se evaporó y purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido (73 mg). LC/MS: m/z 495 $[MH]^+$, RT 3,55 min.

Ejemplo 103: 8-Cloro-3-etil-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

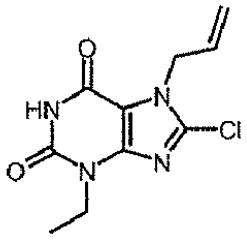
a) 8-Cloro-3-etil-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-3-etil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (150 mg, 0,59 mmol) en THF anhidro (4 ml) con 3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propanol (154 mg, 0,71 mmol) y trifenilfosfina (200 mg, 0,76 mmol). Se añadió DBAD (162 mg, 0,71 mmol) en una porción y la mezcla se dejó agitar hasta TA bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se desgaseó al alto vacío, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0,059 mmol) y morfolina (515 µl, 5,9 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al alto vacío. El material bruto se purificó por SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego con 2% AcOH/MeOH para eluir el compuesto. Las fracciones activas de UV se combinaron y concentraron al alto vacío. El producto se purificó adicionalmente por MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (61 mg, 25%). LC/MS: m/z 415 $[MH]^+$ RT 3,01 min.

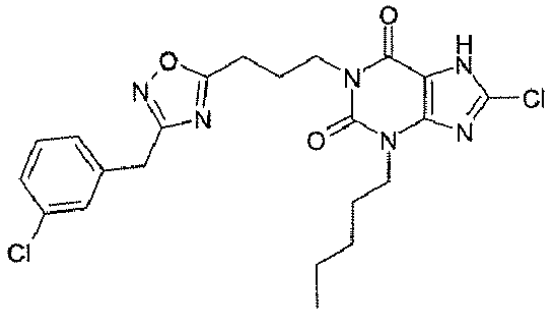
^{1}H RMN; (DMSO-d_6) δ: 1,19 (t, 3H, J = 7Hz), 2,93 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,96 (m, 6H), 7,27 (m, 5H) 14,46 (s, 1H).

b) 8-Cloro-3-etil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (10 g, 0,044 mol) en DMF anhidra (100 ml) con yodoetano (5,4 ml, 0,068 mol) y Na_2CO_3 (4,9 g, 0,046 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 2 días. Se añadió yodoetano (0,35 ml, 0,0044 mol) y la mezcla se dejó agitar a TA durante 1 día. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M. La capa orgánica se separó, se lavó en secuencias con disolución saturada de sulfito de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El sólido bruto se lavó con Et_2O para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8,37 g, 75%). LC/MS: m/z 255 $[MH]^+$ RT 2,35 min.

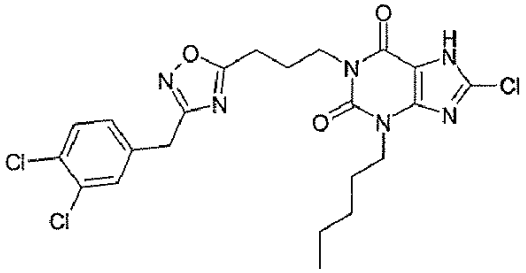
Ejemplo 104: 8-Cloro-1-(3-{3-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se disolvió etil 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (70 mg, 0,19 mmol) en EtOH. La disolución se trató con una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (78 µl, 0,21 mmol) y (1Z)-2-(3-clorofenil)-N-hidroxietanimidamida (38 mg, 0,21 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOH y HCl 2M (ac). La capa orgánica se decantó y se concentró. El producto bruto se purificó en la MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (46 mg, 49%). LC/MS: m/z 491 $[MH]^+$, RT 3,64 min.

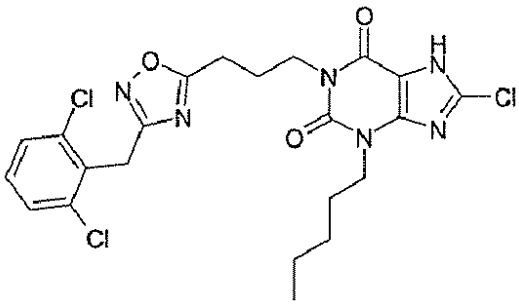
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,85 (t, 3H, J = 7Hz), 1,27 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,88 (t, 2H, J=7 Hz), 3,97 (t, 2H, J = 6,5Hz), 4,02 (s, 2H), 7,23 (d,1H, J = 7Hz), 7,34 (m, 3H).

Ejemplo 105: 8-Cloro-1-(3-{3-[(3,4-diclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



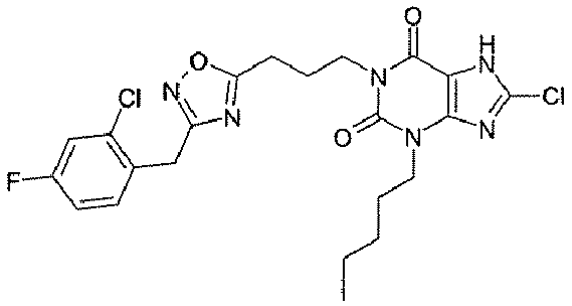
Se disolvió etil 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (70 mg, 0,19 mmol) en EtOH. La disolución se trató con una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (78 µl, 0,21 mmol) y (1Z)-2-(3,4-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida (46 mg, 0,21 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOH y HCl 2M (ac). La capa orgánica se decantó y se concentró. El producto bruto se purificó en la MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (66 mg, 66%). LC/MS: m/z 527 $[MH]^+$, RT 3,80 min.

Ejemplo 106: 8-Cloro-1-(3-{3-[(2,6-diclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



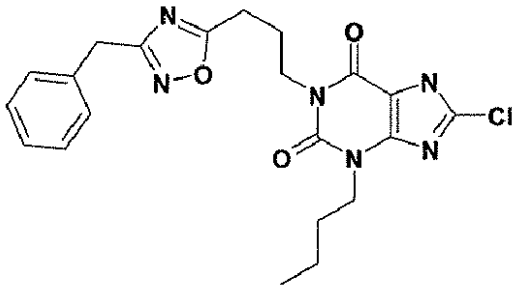
Se disolvió etil 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (70 mg, 0,19 mmol) en EtOH. La disolución se trató con una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (78 µl, 0,21 mmol) y (1Z)-2-(2,6-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida (46 mg, 0,21 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOH y HCl 2M (ac). La capa orgánica se decantó y se concentró por purga de nitrógeno. El producto bruto se purificó en la MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 80%). LC/MS: m/z 526 $[MH]^+$, RT 3,6 min.

Ejemplo 107: 8-Cloro-1-(3-{3-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se disolvió etil 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (70 mg, 0,19 mmol) en EtOH. La disolución se trató con una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (78 µl, 0,21 mmol) y (1Z)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida (42 mg, 0,21 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOH y HCl 2M (ac). La capa orgánica se decantó y se concentró. El producto bruto se purificó en la MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 67%). LC/MS: m/z 509 $[MH]^+$ RT 3,63 min.

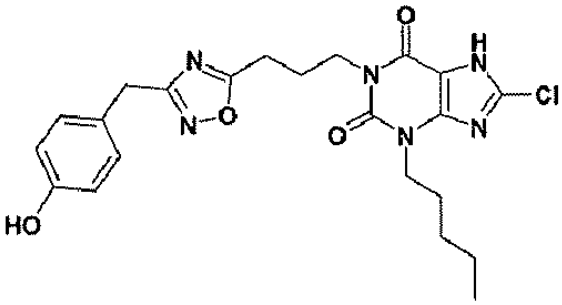
Ejemplo 108: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (205 mg, 0,73 mmol) en THF anhidro (4 ml) con 3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-propanol (190 mg, 0,87 mmol) y PPh_3 (247 mg, 0,94 mmol). Se añadió DBAD (217 mg, 0,94 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a TA bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se desgaseó por alto vacío, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (84 mg, 0,073 mmol) y morfolina (636 µl, 7,3 mmol). La mezcla se agitó a TA bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material bruto se purificó por una columna de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego con un gradiente 2-4% AcOH/MeOH para extraer el compuesto de la columna. Se efectuó otra purificación por MDAP para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 23%). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,37 min.

^{1}H RMN; (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,29 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,89 (t, 2H, J = 7Hz), 3,97 (m, 4H), 7,27 (m, 5H) 14,46 (s, 1H).

Ejemplo 109: 8-Cloro-1-(3-{3-[(4-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2.6-diona

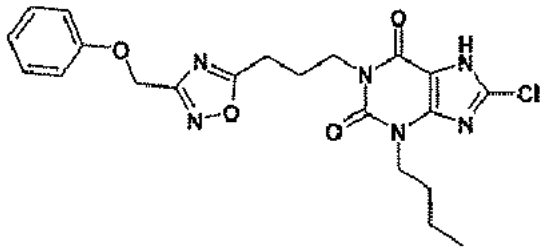


Se calentaron etil 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (29 mg, 0,078 mmol) y (1Z)-N-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etanimidamida (14 mg, 0,084 mmol) en EtOH (1 ml) con etóxido sódico etanólico al 21% (0,043 ml, 0,117 mmol) bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre

EtOAc y HCl 2M y se evaporó la fase orgánica. Este material se agitó con EtOH (1 ml) y NaOH 2M (0,5 ml) durante 18 h, antes de tratarse nuevamente dividiendo entre EtOAc y HCl 2M. La purificación por MDAP produjo el compuesto del título (6,5 mg). LC/MS: m/z 473 $[MH]^+$, RT 3,34 min.

^{1}H RMN (MeOH-d_4) δ: 0,92 (t, 3H, J = 7Hz), 1,25-1,45 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,93 (t, 2H, J = 7Hz), 3,82 (s, 2H), 3,98 (t, 2H, J = 7Hz), 4,10 (t, 2H, J = 7Hz), 6,70 (d, 2H, J = 10Hz), 7,02 (d, 2H, J = 10Hz).

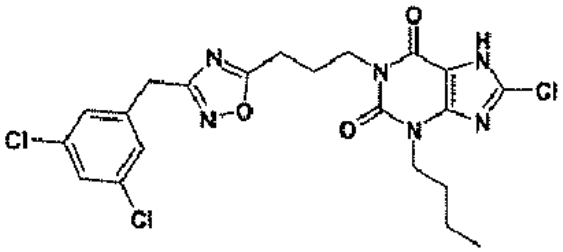
Ejemplo 110: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{3-[(feniloxi)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (26 mg, 0,073 mmol) e hidrocloruro de (1Z)-N-hidroxi-2-(feniloxi)etanimidamida (16 mg, 0,079 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió disolución de etóxido de sodio etanólico al 21% en peso (0,068 ml, 0,183 mmol) y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se evaporó y purificó por MDAP para producir el compuesto del título como una goma que se solidificó tras la trituración con éter (5,9 mg). LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 3,39 min.

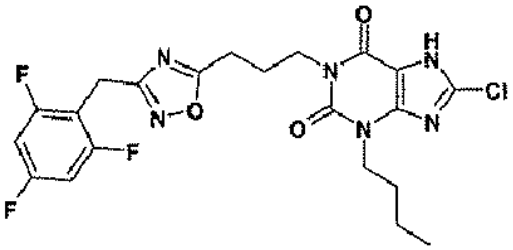
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 8Hz), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 3,00 (t, 2H, J - 8Hz), 3,90 (t, 2H, J = 7Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7Hz), 5,18 (s,2H), 6,95-7,35 (m,5H).

Ejemplo 111: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{3-[3,5-diclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (185 mg, 0,52 mmol) y (1Z)-2-(3,5-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida (126 mg, 0,58 mmol; Entrada 23, Tabla 7) en EtOH seco (2 ml) se le añadió disolución al 21% en peso de etóxido de sodio etanólico (0,29 ml, 0,78 mmol) y la mezcla se calentó por microondas a 140°C durante 10 min. La reacción se trató por división entre EtOAc y HCl 2M y evaporando la fase orgánica. La purificación por MDAP produjo el compuesto del título como un sólido (135 mg). LC/MS: m/z 511 $[MH]^+$, RT 3,71 min.

Ejemplo 112: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



De modo similar, comenzando por (1Z)-N-hidroxi-2-(2,4,6-trifluorofenil)etanimidamida (119 mg, 0,58 mmol; Entrada 24, Tabla 7), con un rendimiento de 135 mg.

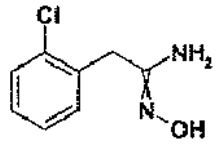
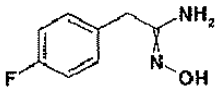
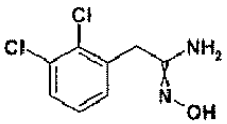
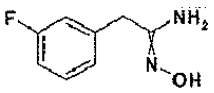
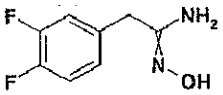
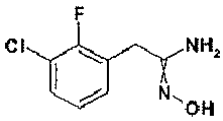
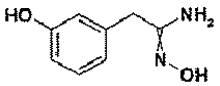
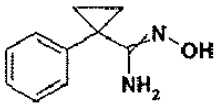
LC/MS: m/z 497 $[MH]^+$, RT 3,39 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7Hz), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 8Hz), 3,91 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,94 - 4,02 (m, 4H), 7,18-7,28 (m,2H).

Amidoximas:

Están disponibles por los métodos detallados a continuación y ejemplificados mediante análogos en la Tabla 7.

Tabla 7 (Intermedios)

Entrada	Estructura	Nombre	Método	Rendimiento mg	LC/MS:
1		(1Z)-2-(2-clorofenil)-N-hidroxietanimidamida	G	38	m/z 185 $[MH]^+$ RT 1,04 min
2		(1Z)-2-(4-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	G	42	m/z 169 $[MH]^+$ RT 0,72 min
3		(1Z)-2-(2,3-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida	B	64	m/z 219 $[MH]^+$ RT 1,83 min
4		(1Z)-2-(3-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	A	78	m/z 169 $[MH]^+$ RT 0,62 min
5		(1Z)-2-(3,4-difluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	A	88	m/z 187 $[MH]^+$ RT 0,74 min
6		(1Z)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	A	92	*m/z* 203 $[MH]^+$ RT 1,40 min
7		(1Z)-N-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etanimidamida	A	67	m/z 167 $[MH]^+$ RT 0,46 min
8		N-hidroxi-1-fenilciclopropanocarboximidamida	C	75	m/z 177 $[MH]^+$ RT 1,06 min

Entrada	Estructura	Nombre	Método	Rendimiento mg	LC/MS:
9		(1Z)-2-(3-bromofenil)-N-hidroxi-2-metilpropanimidamida	D	74	m/z 257 $[MH]^+$ RT 2,04 min
10		(1Z)-2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-hidroxietanimidamida	C	98	m/z 195 $[MH]^+$ RT 0,73 min
11		(1Z)-2-[3-(etiloxi)-4-hidroxifenil]-N-hidroxietanimidamida	C	109	m/z 211 $[MH]^+$ RT 0,76 min
12		(1Z)-N-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]etanimidamida	C	98	m/z 197 $[MH]^+$ RT 0,50 min
13		(1Z)-N-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanimidamida	D	66	m/z 195 $[MH]^+$ RT 0,85 min
14		N-{3-[(2Z)-2-(hidroxiamino)-2-iminoetil]fenil} acetamida	C	91	m/z 208 $[MH]^+$ RT 0,73 min
15		(1Z)-N-hidroxi-2-(2, 3,4-triclorofenil) etanimidamida	C	124	m/z 253 $[MH]^+$ RT 2,29 min
16		(1Z)-2-(2,5-difluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	C	89	m/z 187 $[MH]^+$ RT 0,66 min
17		(1Z)-2-(2,6-difluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	C	86	m/z 187 $[MH]^+$ RT 0,62 min

Entrada	Estructura	Nombre	Método	Rendimiento mg	LC/MS:
18		(1Z)-2-(3,5-difluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	C	96	m/z 187 $[MH]^+$ RT 0,80 min
19		(1Z)-2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-hidroxietanimidamida	C	97	m/z 203 $[MH]^+$ RT 0,90 min
20		(1Z)-N-hidroxi-2-(1H-indol-3-il)etanimidamida	C	95	m/z 190 $[MH]^+$ RT 0,90 min
21		(1Z)-N-hidroxi-2-(2-tienil)etanimidamida	C	74	m/z 157 $[MH]^+$ RT 0,38 min
22		(1Z)-2-(1-benzofuran-3-il)-N-hidroxietanimidamida	C	87	m/z 191 $[MH]^+$ RT 1,46 min
23		(1Z)-2-(3,5-diclorofenil)-N-hidroxietanimidamida	E	165	m/z 219 $[MH]^+$ RT 2,03 min
24		(1Z)-N-hidroxi-2-(2, 4,6-trifluorofenil) etanimidamida	F	297	m/z 205 $[MH]^+$ RT 0,66 min
25		(1Z)-N-hidroxi-2-{3-[(metilsulfonil) amino]fenil} etanimidamida	C	125	m/z 244 $[MH]^+$ RT 0,63 min

Se ha de observar que, tal como se emplea en la presente, representa un doble enlace de geometría indefinida.

Método A

Se agitó el nitrilo correspondiente (0,5 mmol) en EtOH (1,5 ml) con disolución acuosa de hidroxilamina al 50% (0,08 ml, 1,3 mmol) y se calentó a 65°C durante 4,5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción en bruto se cargó a un cartucho SCX SPE (2 g) y se lavó con MeOH, luego el producto de amidoxima se eluyó con amoníaco 2M en MeOH.

Método B

Similar al Método A excepto que el producto se cristalizó de la mezcla de reacción bruta y se asiló por filtración en lugar de SCX.

Método C

Similar al Método A excepto que el producto se purificó en un cartucho SCX de 5 g.

Método D

Similar al Método C excepto que el período de calentamiento fue de 18 h.

Método E

Similar al Método C excepto que la escala fue de 0,753 mmol de nitrilo.

Método F

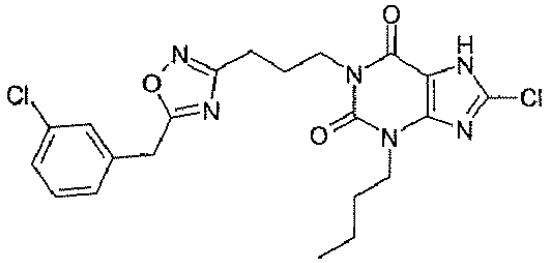
Similar al Método A excepto que la escala fue de 1,5 mmol de nitrilo y la purificación fue en un cartucho SCX de 10 g.

Método G

Similar al Método A excepto que el tiempo de calentamiento fue de 2,75 h y la escala fue de 0,25 mmol de nitrilo.

Ejemplo 113: 3-Butil-8-cloro-1-(3{5-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-Purina-2,6-diona

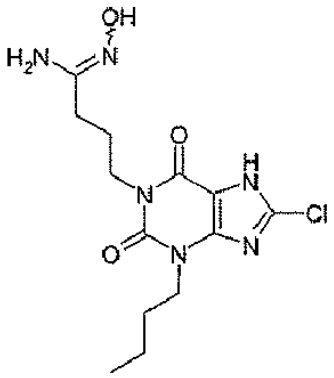
a) 3-Butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-clorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron ácido (3-clorofenil)acético (0,1 mmol), hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (21 mg, 0,11 mmol) y 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). A esto se le añadió (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxibutanimidamida (34 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 17 h y luego a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se purificó, sin modificación adicional, por HPLC preparativa (auto prep) para producir el compuesto del título (13 mg, 27%). LC/MS: m/z 477, 479 $[MH]^+$, RT 3,5 min.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ; 0,96 (t, 3H, J = 7Hz), 1,32-1,47 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,05-4,24 (m, 6H), 7,16-7,30 (m, 4H).

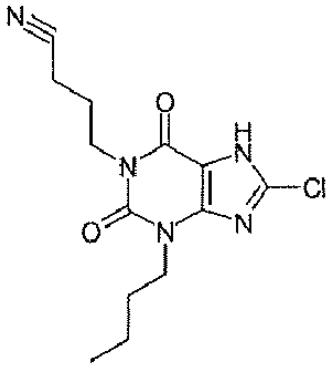
b) (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxibutanimidamida



Se agitó 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanonitrilo (1 g, 0,0032 mol) en EtOH (3,5 ml) y agua (1,8 ml). Se añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (344 mg, 0,0049 mol) y carbonato de potasio (652 mg, 0,0049 mol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción bruta se

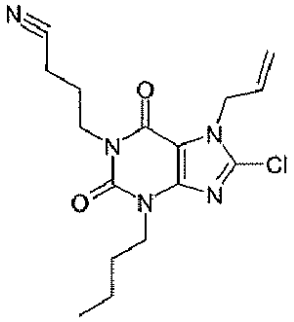
evaporó. El producto bruto se disolvió en agua, se neutralizó hasta pH7 con HCl y se cargó en un cartucho Oasis™ (2 g). Esto se eluyó con agua para eliminar las sales y luego con MeOH, para obtener el compuesto del título (957 mg, 86%). LC/MS: m/z 343, 345 $[MH]^+$, RT 2,04 min.

c) 4-(3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanonitrilo



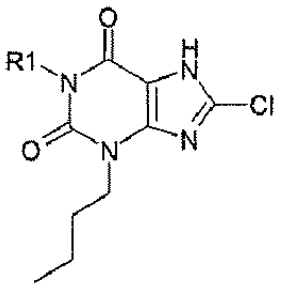
Se agitó 4-[3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]butanonitrilo (2,1 g, 6 mmol) en una mezcla de DCM desgaseado con nitrógeno (20 ml) y AcOH (2 ml). Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (675 mg, 0,6 mmol) y fenil silano (7,4 ml, 60 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 d. Esto luego se evaporó y el residuo se trituró con una mezcla de dietiletenciclohexano (1:1) para producir el compuesto del título (1,47 g, 60%) como un sólido blanco. LC/MS: m/z 310 $[MH]^+$, RT 2,66 min.

d) 4-[3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]butanonitrilo



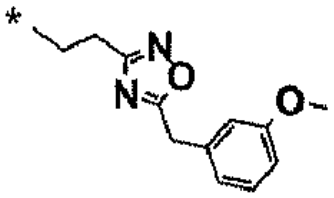
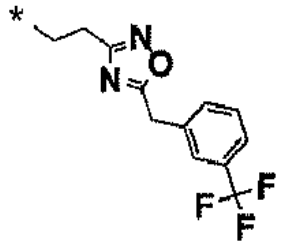
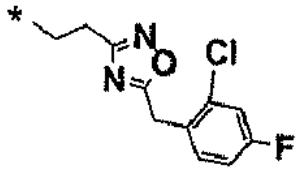
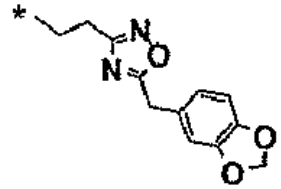
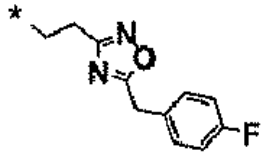
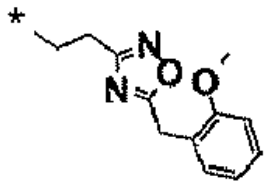
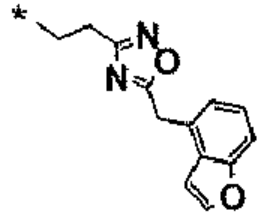
A 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,0 g, 0,0072 mol) en MeCN seco (20 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (4,68 g, 0,0144 mol) seguido de bromobutironitrilo (1,38 g, 0,0094 mol). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 h y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se dividió entre EtOAc y HCl (2N). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para obtener el producto bruto. Esto se purificó por SPE de sílice (50 g), eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo (2:1 a 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite claro (2,1 g, 85%). LC/MS: m/z 350 $[MH]^+$, RT 3,10 min.

Los siguientes compuestos (Tabla 8) se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 113, a partir de los ácidos correspondientes y (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-A/-hidroxibutanimidamida.



Si se emplea * en los ejemplos de la presente, indica el punto de unión del grupo R al núcleo de xantina.

Tabla 8

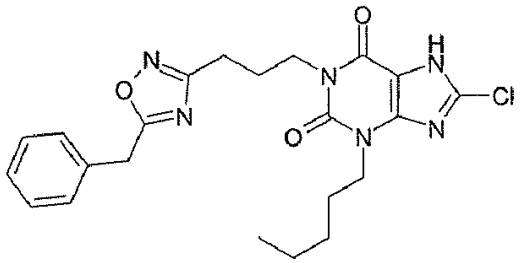
Ej		Compuesto: R1 =	Rendimiento %	LC/MS:
114	3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		22	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,3 min
115	3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil) fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		23	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,5 min
116	3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		28	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,5 min
117	1-{3-[5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		27	m/z 487 $[MH]^+$ RT 3,3 min
118	3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		28	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,3 min
119	3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-(metiloxi)fenil] metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		21	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,3 min
120	1-{3-[5-(1-benzofuran-4-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		24	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,4 min

Detalles de RMN para los ejemplos seleccionados de la Tabla 8

Ejemplo 115: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 0,96 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,32-1,47 (2H, m), 1,65-1,81 (2H, m), 2,12-2,25 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,02 (2H, t, 7,5Hz), 4,22 (2H, t, 7Hz), 4,24 (2H, s), 7,40-7,62 (4H, m).

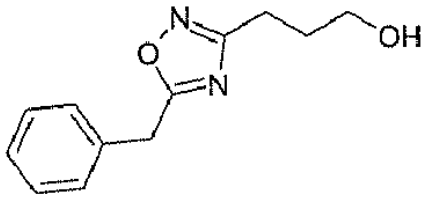
Ejemplo 121: 8-Cloro-3-pentil-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-3-pentil-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A una disolución agitada de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,20, 0,67 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-propanol (0,162 g, 0,74 mmol), DBAD (0,186 g, 0,81 mmol) y trifenilfosfina (0,212 g, 0,81 mmol) y la disolución se agitó durante 18 h. A la disolución se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (75 mg, 0,067 mmol) y morfolina (600 µl, 6,7 mmol) y se agitó a TA durante otras 3 h. Se añadieron 75 mg de $Pd(PPh_3)4$ y la mezcla se dejó agitar durante otras 3 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material bruto se purificó por SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego con 2-4% AcOH/MeOH para eluir el compuesto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron, luego se purificaron adicionalmente por MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg, 20%). LC/MS: m/z 457 $[MH]^+$, RT 3,54 min.

b) 3-[5-(Fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-propanol



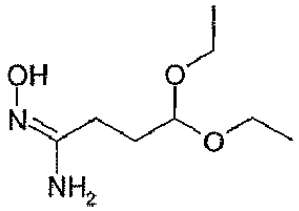
Se calentó una mezcla de (1E)-4,4-bis(etiloxi)-N-hidroxibutanimidamida (3,2 g, 16,8 mmol), fenilacetato de etilo (2,3 ml, 14,4 mmol) y etóxido de sodio (disolución al 21% en EtOH, 6,4 ml) en un microondas a 140°C durante 10 min. El material se combinó con aquel de una segunda reacción (usando 1,2 g de (1E)-4,4-bis(etiloxi)-N-hidroxibutanimidamida y se llevó a cabo como se indicó anteriormente) y se dividió entre HCl 1M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proveer 5-[3,3-bis(etiloxi)propil]-5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol que se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

Se agitó 3-[3,3-bis(etiloxi)propil]-5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol bruto (5,63 g, 19,4 mmol) en EtOH (75 ml) con ácido p-toluenosulfónico (0,738 g, 3,9 mmol) durante 21 h y la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. Los orgánicos se lavaron aislados con agua y salmuera, se secaron y concentraron hasta un aceite rojo. Este material contenía cantidades significativas de acetal, por lo tanto el aceite se disolvió en THF (15 ml) y se trató con disolución de HCl 2M durante 2 h, luego se dividió entre EtOAc y agua. Los orgánicos se lavaron aislados con salmuera, se secaron y se concentraron para producir 3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanal como un aceite rojo/marrón (3,77 g) que se utilizó en bruto en la etapa siguiente.

Se enfrió una disolución de 3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propanal bruto (3,76 g, 17,4 mmol) en MeOH (60 ml) hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (0,724 g, 19,1 mmol) en porciones durante 30 min. El baño de enfriamiento se eliminó y la disolución se agitó durante 1 h más, luego se dividió entre HCl 1M y EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un líquido anaranjado. Esto se purificó sobre un SPE de sílice de 50 g eluyendo con ciclohexano/EtOAc (elución en gradiente 20% a 80%) para proveer el compuesto del título como un aceite amarillo (2,24 g).

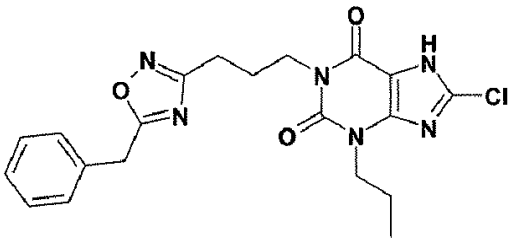
LC/MS: m/z 210$[MH]^+$.

c) (1E)-4,4-bis(etiloxi)-N-hidroxibutanimidamida



Se sometió a reflujo una mezcla de 3-cianopropionaldehído dietilacetal (6,12 g, 39 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (4,06 g, 58,4 mmol), carbonato de potasio (10,76 g, 77,9 mmol) en agua (20 ml) y EtOH (40 ml) durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar y luego se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proveer el compuesto del título como un aceite incoloro contaminado con ~20% de nitrilo de partida (6,03 g, 81%). LC/MS: m/z 191 $[MH]^+$.

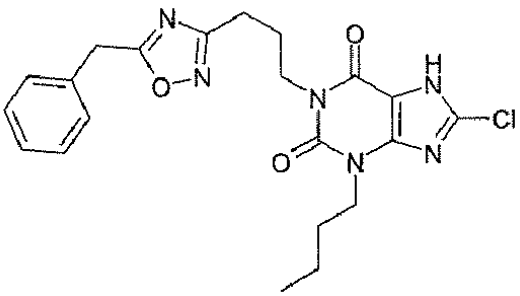
Ejemplo 122: 8-Cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (200 mg, 0,74 mmol) en THF (4 ml) con 3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-propanol (195 mg, 0,89 mmol) y PPh_3 (254mg, 0,96 mmol). Se añadió DBAD (223 mg, 0,96 mmol) en una porción y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al alto vacío. El producto bruto se purificó en una columna con SPE de sílice usando un gradiente 0-70% ciclohexano/EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron, concentraron en alto vacío y purificaron en una columna con SPE de sílice usando un gradiente 0-60% ciclohexano/EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron, luego se disolvieron en THF anhidro (4 ml). La disolución se desgaseó al alto vacío, luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0,053 mmol) y morfolina (460 µl, 5,3 mmol) y la mezcla se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 1 día. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M (ac). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en alto vacío. El producto bruto se purificó por SPE de aminopropilo usando MeOH para cargar el compuesto a la columna y lavar las impurezas, luego se usó un gradiente 2-4% AcOH/MeOH para eluir el producto. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 11%). LC/MS: m/z 429 $[MH]^+$, RT 3,14 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,65 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,86 (t, 2H, J = 7Hz), 3,96 (t, 2H, J = 7Hz), 4,28 (s, 2H), 7,32 (m, 5H).

Ejemplo 123: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

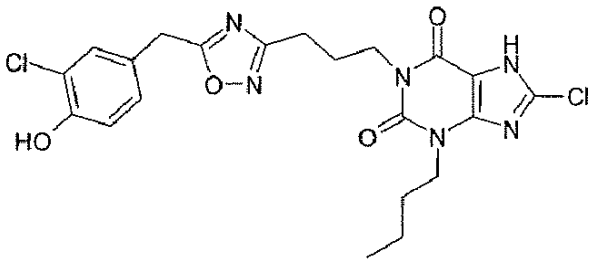


Se trató una disolución de 3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-propanol (594 mg, 2,7 mmol) en THF (25 ml) con 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (700 mg, 2,48 mmol) y PPh_3 (779 mg, 2,97 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió DBAD (684 mg, 2,97 mmol) en una porción y la reacción se dejó reaccionar durante 60 h. La mezcla se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. Se añadió MeOH al residuo y luego se pasó por una columna de aminopropilo, eluyendo el producto con 2-4% AcOH/MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron. El residuo blanquecino se

recristalizó a partir de EtOAc: ciclohexano (1:1), produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (696 mg, 63%). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,4 min.

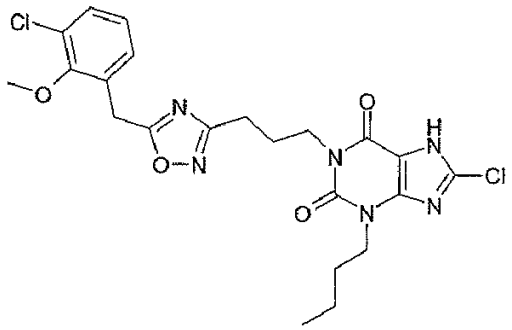
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7Hz), 1,29 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,90 (t, 2H, J = 7Hz), 3,96 (t, 2H, J = 7Hz), 4,28 (2H, s), 7,31 (m, 5H), 14,4 (br s, 1H).

Ejemplo 124: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



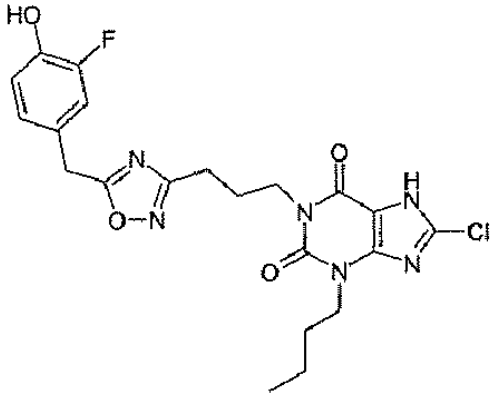
Se trató una disolución de ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético (24 mg, 0,13 mmol) en DMSO (1 ml) con CDI (21 mg, 0,13 mmol) y se dejó reaccionar durante 30 min. Se añadió (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il}-N-hidroxibutanimidamida (50 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C durante 15 min. La disolución se purificó directamente por MDAP para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 17%). LC/MS: m/z 493 $[MH]^+$, RT 3,2 min.

Ejemplo 125: 3-Butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-cloro-2-(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una mezcla de ácido [3-cloro-2-(metiloxi)fenil]acético (32 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,5 ml) con CDI (26 mg, 0,16 mmol) y se dejó reaccionar durante 45 min. Se añadió (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxibutanimidamida (60 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 140°C durante 15 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, luego se concentró y purificó por MDAP. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (25 mg, 28%). LC/MS: m/z 507 $[MH]^+$ RT 3,5 min.

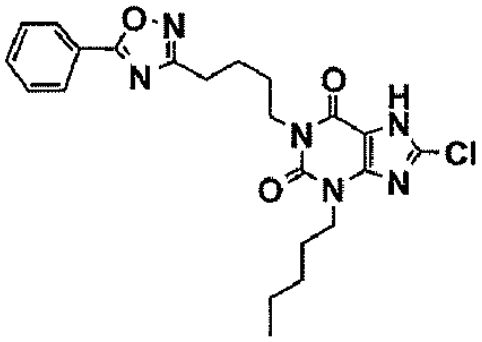
Ejemplo 126: 3-Butil-8-Cloro-1-(3-{5-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una mezcla de ácido (3-fluoro-4-hidroxifenil)acético (27 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,5 ml) con CDI (26 mg, 0,16 mmol) y se dejó reaccionar durante 45 min. Se añadió (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxibutanimidamida (60 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 140°C durante 15 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, luego se concentró y purificó por MDAP. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10 mg, 12%). LC/MS: m/z 477 $[MH]^+$, RT 3,2 min.

Ejemplo 127: 8-cloro-3-pentil-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

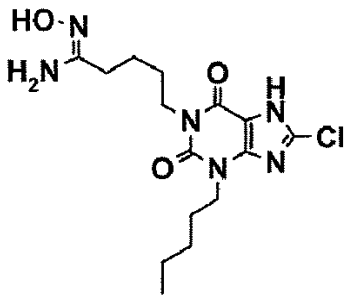
a) Preparación de 8-cloro-3-pentil-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató ácido benzoico (18 mg, 0,15 mmol) con una disolución de hidrato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (25 mg, 0,19 mmol) en DMSO (0,3 ml). A esto se le añadió una disolución/suspensión de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmol) en DMSO (0,3 ml) seguida de una disolución de 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (55 mg, 0,15 mmol) en DMSO (0,3 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante 1 h, luego a 80°C durante 5 h y luego se enfrió. La mezcla se sometió a purificación por MDAP. Las fracciones que contenían el producto se soplaron hasta secarse mediante una corriente de nitrógeno para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17,2 mg, 25%). LC/MS: m/z 457 $[MH]^+$, RT 3,67 min.

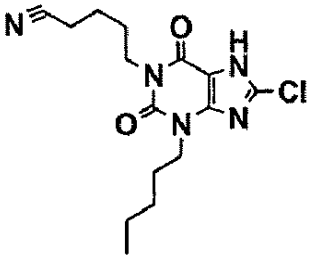
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H, J = 6,8Hz), 1,35 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,88 (t, 2H, J = 7,2Hz), 4,08 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,7Hz), 7,50 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,08, (d, 2H, J = 7,3Hz).

b) 5-(8-Cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida



Se trató una disolución de 8-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanonitrilo (3,0 g, 8,9 mmol) en EtOH (30 ml) con agua (15 ml), carbonato de potasio (1,48 g, 10,7 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (0,74 g, 10,7 mmol) y luego se calentó a 70°C durante toda la noche. Se añadieron cautelosamente más carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (1,0 g, 14,5 mmol) a la mezcla, que luego se calentó hasta 90°C durante 24 h. La mezcla se enfrió y concentró *in vacuo* para eliminar la mayoría del EtOH. La mezcla residual se trató con agua (30 ml) y se acidificó hasta pH 7 por la adición cautelosa de ácido clorhídrico acuoso 2M. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, luego con éter dietílico y se secó completamente para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,80 g, 85%). LC/MS: m/z 371 $[MH]^+$, RT 2,27 min.

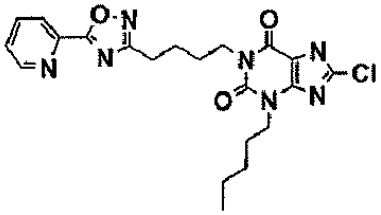
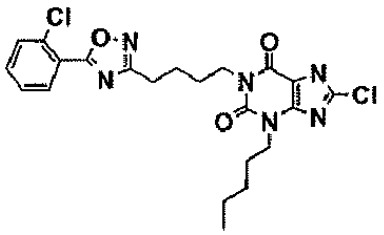
c) 5-(8-Cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanonitrilo

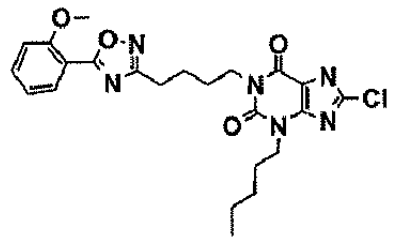
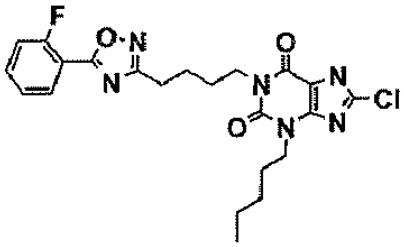


Se trató una disolución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (4,0 g, 13,5 mmol) en DMF (100 ml) con carbonato de cesio (4,83 g, 14,8 mmol) y 5-bromopentanonitrilo (1,73 ml, 14,8 mmol). La mezcla se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 19 h y luego se enfrió. La mezcla luego se desgaseó por aplicación sucesiva y repetida de vacío y luego presión de nitrógeno. La mezcla luego se trató con tetrakis(tiofenilfosfina)paladio(0) (1,1 g, 0,94 mmol) y morfolina (11,8 ml, 136 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h y luego se dividió entre EtOAc y ácido clorhídrico acuoso 2M. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para revelar un residuo amarillo oleoso. Esto se disolvió en MeOH, se dividió equivalentemente en cuatro porciones y cada porción se aplicó a un SPE de aminopropilo de 20 g, que luego se lavó con MeOH. El producto deseado se eluyó del cartucho con una disolución al 5% v/v de AcOH en MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4,03 g, 88%). LC/MS: m/z 338 $[MH]^+$, RT 3,05 min.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 127 (8-cloro-3-pentil-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona) a partir de los ácidos correspondientes:

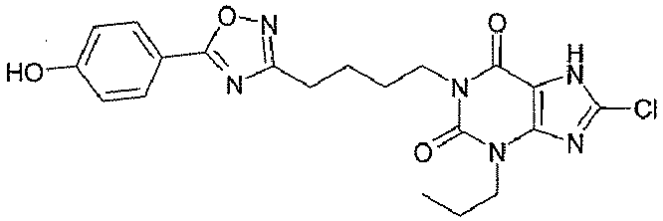
Tabla 9

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
128		8-cloro-3-pentil-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,3 mg (11%)	m/z 458 $[MH]^+$ RT 3,21 min
139		8-cloro-1-{4-[5-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,8 mg (17%)	m/z 491 $[MH]^+$ RT 3,77 min

#	Estructura	Nombre	Rendimiento	LC/MS:
130		8-cloro-1-(4-{5-[2-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,7 mg (30%)	m/z 487 $[MH]^+$ RT 3,54 min
131		8-cloro-1-{4-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16,6 mg (23%)	m/z 475 $[MH]^+$ RT 3,62 min

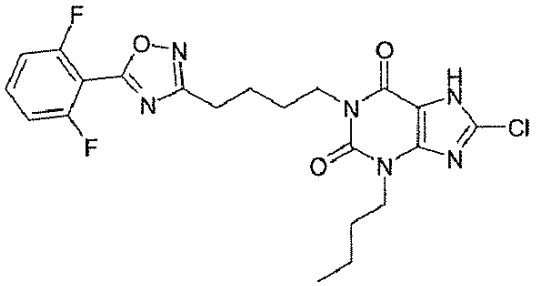
Además, el Ejemplo 128, 8-cloro-3-pentil-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, tiene los siguientes datos espectrales: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 0,89 (t, 3H, J = 6,9Hz), 1,75 (m, 4H), 1,89 (m, 6H), 2,92 (t, 2H, J = 7,1Hz), 4,07 (t, 2H, J = 7,4Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,9Hz), 7,52 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 13,40 (br s, 1H).

Ejemplo 132: 8-Cloro-1-{4-[5-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



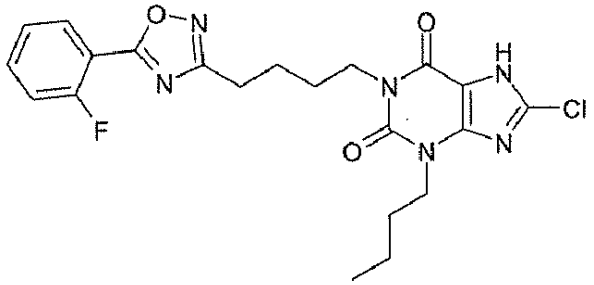
Se agitaron ácido 4-hidroxibenzoico (18 mg, 0,13 mmol) y CDI (24 mg, 0,15 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-(8-Cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (50 mg, 0,15 mmol; preparado en un modo similar a (1Z)-5-(8-Cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida, tal como se describe en el Ejemplo 128(b)), y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por MDAP. La fracción de producto se combinó y concentró al alto vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg, 11%). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,28 min.

Ejemplo 133: 3-Butil-8-Cloro-1-{4-[5-(2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



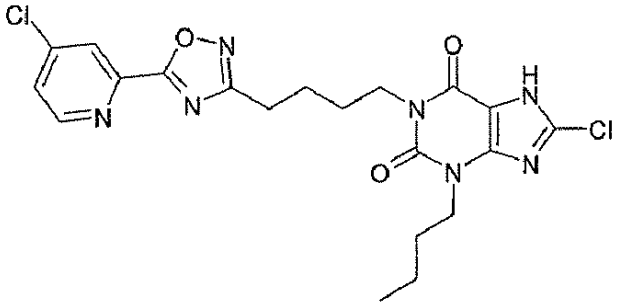
Se agitaron ácido 2,6-difluorobenzoico (40 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1h. Se añadió (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por MDAP. La fracción de producto se combinó y concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 15%). LC/MS: m/z 479 $[MH]^+$, RT 3,40 min.

Ejemplo 134: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron ácido 2-fluorobenzoico (36 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se purificó por MDAP. La fracción de producto se combinó y concentró para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 29%). LC/MS: m/z 461 $[MH]^+$, RT 3,44 min.

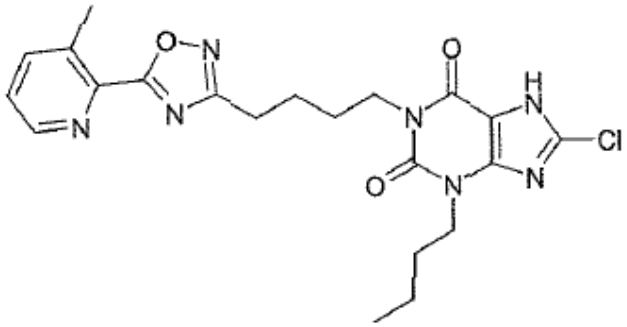
Ejemplo 135: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-cloro-2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron ácido 4-cloro-2-piridincarboxílico (40 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1h. Se añadió (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por MDAP. La fracción de producto se combinó y concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, 11%). LC/MS: m/z 478 $[MH]^+$, RT 3,31 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ_H 14,4 (br, s, 1H), 8,79 (d, 1H, J=6Hz), 8,24 (d, 1H, J=2Hz), 7,88 (dd, 1H, J=6Hz & 2Hz), 3,91 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J=7,5Hz), 1,56-1,76 (m, 6H), 1,28 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=7,5Hz) ppm.

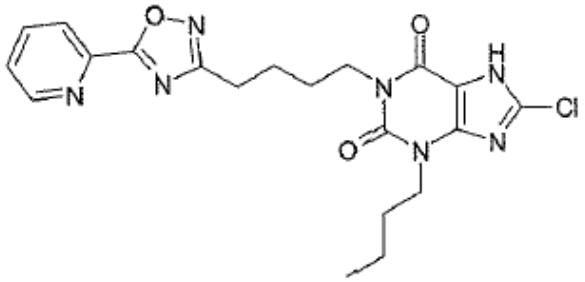
Ejemplo 136: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-metil-2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron ácido 3-metil-2-piridincarboxílico (35 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por MDAP. La fracción de producto se combinó y concentró para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 12%). LC/MS: m/z 458 $[MH]^+$, RT 3,13 min.

Ejemplo 137: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

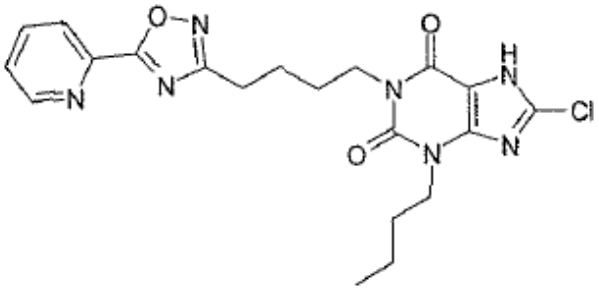
Método A



Se agitaron ácido 2-piridincarboxílico (31 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,5 ml) a TA durante 1 h. Se añadió una disolución de (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) en DMSO (0,4 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por MDAP. Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 12%). LC/MS: m/z 444 $[MH]^+$, RT 3,01 min.

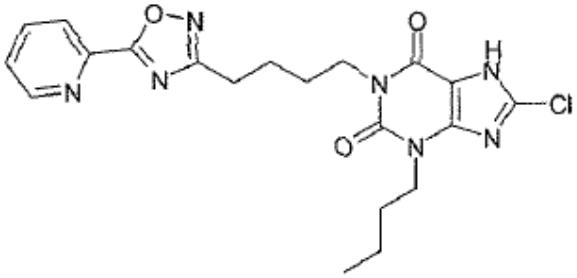
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,27 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 2,84 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,91 (m, 4H), 7,70 (dd 1H, J = 5 & 7Hz), 8,07 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8Hz), 8,81 (d, 1H, J = 5Hz), 14,5 (br, s, 1H).

Método B



Se agitaron ácido 2-piridincarboxílico (675 mg, 5,3 mmol) y CDI (909 mg, 5,6 mmol) en DMF anhidra (30 ml) a TA bajo nitrógeno durante 90 min. Se añadieron (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (2,0 g, 5,6 mmol) y DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, luego se dividió entre disolución sat. de NH_4Cl (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó y la disolución acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, produciendo un líquido anaranjado. Esto se purificó usando el sistema Companion™ para obtener dos sólidos blancos idénticos (649 mg; 240 mg). LC/MS; m/z 444 $[MH]^+$, RT 3,04 min.

Método C



Se equipó un matraz de fondo redondo de 12 litros con un agitador mecánico, una sonda de temperatura con un controlador de temperatura J-KEM, un condensador y un adaptador de entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con ácido picolínico (0,180 kg, 1,46 mol), MIBK (4,0 L), 1,1'-carbonildiimidazol (0,23 kg, 1,42 mol,) y más MIBK (0,66 L). La mezcla se agitó y se calentó hasta 50 °C durante aproximadamente 1 hora, y luego la temperatura osciló excesivamente hasta 56 °C. Los sólidos se disolvieron durante el calentamiento hasta 50 °C y se generó dióxido de carbono. Después de 1 hora a 50 °C, se añadió (1Z)-5-(3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (0,467 kg, 1,31 mol) a la reacción. La mezcla luego se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. El análisis de HPLC de la reacción después de calentar a 90 °C durante 5,5 horas indicó que la reacción se había completado. Se quitó el calor y se añadió una disolución de ácido clorhídrico 1,0 N (2,33 L). La temperatura

disminuyó hasta 61 °C. Después de agitar durante toda la noche, el producto se precipitó y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (1 x 2,23 L, 1 x 2,43 L) y heptanos (1,40 L). La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 22 horas para producir 396 g de producto (68%). Análisis de HPLC 97,7% (AUC) t_R = 18,6 min.

Los métodos A, B y C del Ejemplo 137 producen la Forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina.

Método D

Formación de la Forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

El recipiente de reacción se cargó con 3-Butil(-8-cloro-1-{4-(5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1 en peso), acetona (20 vol) y agua (0,6 vol). La mezcla se agitó, se calentó hasta 50-60 °C y se agitó durante un mínimo de 1 hora. Se formó una disolución que se clarificó a esta temperatura por filtración a través de un filtro de un 1 micrómetro en un segundo recipiente de reacción. La disolución se enfrió durante aproximadamente 3 horas hasta 33-38ºC y se sembró a esta temperatura con 3-Butil-8-cloro-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Forma 1, 0,01 en peso). La suspensión delgada se agitó a esta temperatura durante un mínimo de 1 hora, luego se enfrió hasta 20-25°C y se mantuvo a esta temperatura durante un mínimo de 12 horas. La suspensión así formada se enfrió hasta 13-17ºC y se mantuvo a esta temperatura durante un mínimo de 1 hora. Se tomó luego una muestra de la suspensión*, y el sólido se recogió por filtración en el laboratorio. El sólido se secó y analizó por xrpd/DSC para controlar la forma. Si la forma es tal como se requiere (Forma 1), el lote se filtra, se lava (2x3 vol acetona) y se seca en un horno de vacío a 50°C. El lote se descarga una vez que el análisis muestra que los niveles de disolvente (acetona, agua) son aceptables.

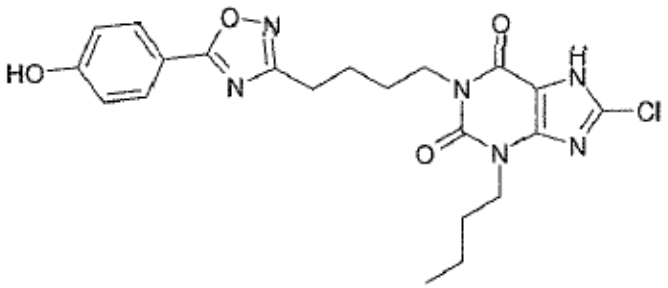
Rendimiento esperado (75-80% p/p).

Si la forma de la muestra tomada en * demuestra no ser la Forma 1 pura, entonces **el lote se vuelve a calentar hasta 35-45°C y se agita a esta temperatura durante un mínimo de 1 hora. La suspensión delgada luego se enfría hasta 20-25°C y se mantiene a esta temperatura durante un mínimo de 12 horas. La suspensión así formada luego se enfría hasta 13-17ºC y se mantiene a esta temperatura durante un mínimo de 1 hora. Luego se toma una muestra de la suspensión y el sólido se recoge por filtración en el laboratorio. El sólido se seca y analiza por xrpd/DSC para revisar la forma. Si la forma es la requerida (Forma 1), el lote se filtra, se lava y se seca tal como se describió previamente. Si la forma no es la Forma 1 pura, entonces el ciclo de ** se repite hasta que se obtiene un resultado satisfactorio.

Difracción de rayos X de polvo (XRPD)

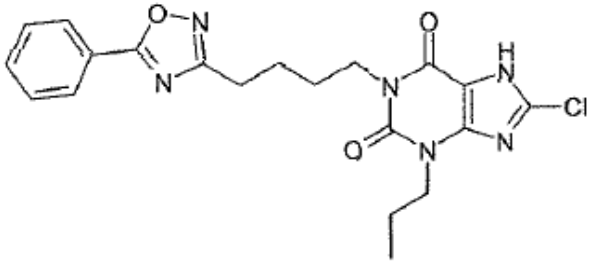
Los datos de la difracción de rayos X de polvo (XRPD) se muestran en las Figuras 1-3. Los datos se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY1850, usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de partida: 2,0º2θ, ángulo final: 40,0°2θ, tamaño del paso: 0,0167º 2 θ, tiempo por paso: 31,75 segundos. Las muestras se prepararon montando algunos miligramos de muestra en una placa de Si (fondo cero), lo que produjo una capa delgada de polvo.

Ejemplo 138: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron ácido 4-hidroxibenzoico (35 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 4%). LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 3,24 min.

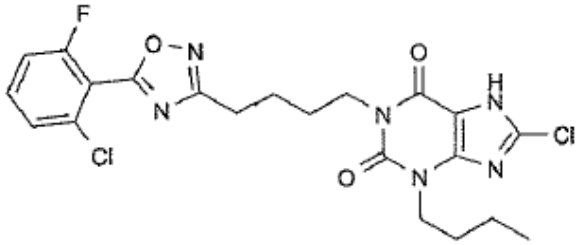
Ejemplo 139: 8-Cloro-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se agitaron ácido benzoico (9 mg, 0,074 mmol) y CDI (13 mg, 0,081 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (28 mg, 0,081 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,6 mg, 2%). LC/MS: m/z 429 $[MH]^+$, RT 3,21 min.

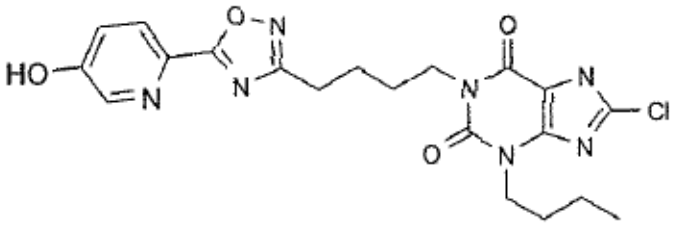
^{1}H RMN (MeOH-d_4) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,74 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 7Hz), 3,97 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,08 (t, 2H, J = 7Hz), 7,57 (dd, 2H, J = 7 & 7,5Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 7 & 7,5Hz), 8,08 (d, 2H, J = 7,5Hz).

Ejemplo 140: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



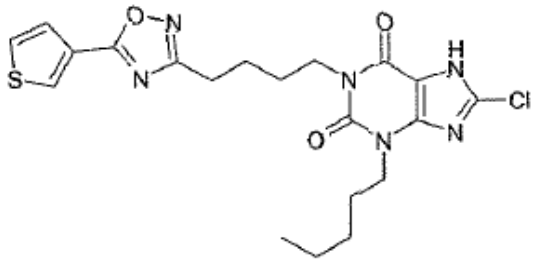
Se agitaron ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (44 mg, 0,25 mmol) y CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se purificó por MDAP. La fracción de producto se combinó y concentró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6,4 mg, 5%). LC/MS: m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,58 min.

Ejemplo 141: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-hidroxi-2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



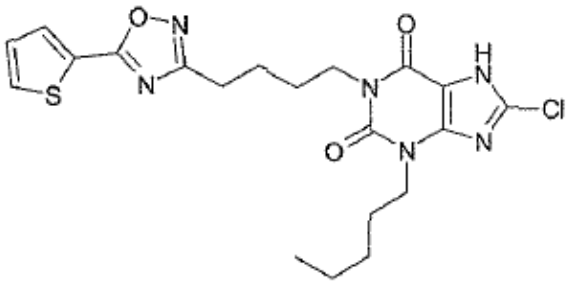
Se agitaron ácido 5-hidroxi-2-piridincarboxílico (24 mg, 0,17 mmol) y CDI (31 mg, 0,19 mmol) en DMSO anhidro (0,9 ml) a TA durante 1 h. Se añadió (1Z)-5-{3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (68 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se purificó por MDAP y las fracciones de producto se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 24%). LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 3,03 min.

Ejemplo 142: 8-Cloro-3-pentil-1-{4-[5-(3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



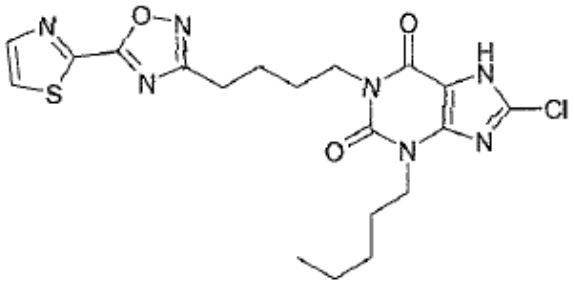
Se trató una disolución de (1Z)-5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (50 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1 ml) con una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (55 µl, 0,21 mmol) y etil 3-tiofencarboxilato (18 µl, 0,13 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y purificaron por MDAP. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (20 mg, 32%), LC/MS: m/z 463 $[MH]^+$, RT 3,6 min.

Ejemplo 143 : 8-Cloro-3-pentil-1-{4-[5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se disolvió ácido 2-tiofencarboxílico (14 mg, 0,11 mmol) en NMP (0,9 ml) y se trató con CDI (18 mg, 0,11 mmol). Después de 1h, se añadió (1Z)-5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1N-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (50 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 150°C durante 15 min. La disolución se purificó directamente por MDAP para obtener el compuesto del título que luego se liofilizó a partir de 1,4-dioxano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 31%). LC/MS: m/z 463 $[MH]^+$, RT 3,5 min.

Ejemplo 144: 8-Cloro-3-pentil-1-{4-[5-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

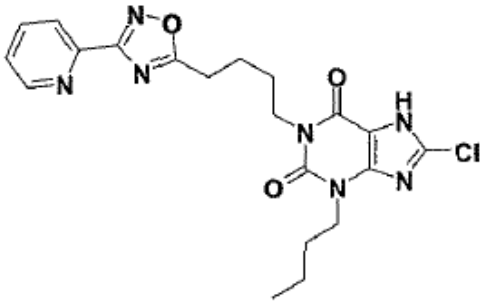


Se trató una disolución de (1Z)-5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (50 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1,5 ml) con una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (50 µl, 0,13 mmol) y etil 1,3-tiazol-2-carboxilato (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 170°C durante 10 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, luego se concentró y purificó por MDAP. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (13 mg, 21%). LC/MS: m/z 464 $[MH]^+$, RT 3,3 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,83 (t, 3H, J = 7Hz), 1,21-1,32 (m, 4H), 1,60-1,77 (m, 6H), 2,84 (t, 2H, J = 7Hz), 3,91 (m, 4H), 8,23 (d, 1H, J = 3Hz), 8,27 (d, 1H, J - 3Hz),14,4 (br s, 1H).

Ejemplo 145: 3-butil-8-cloro-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

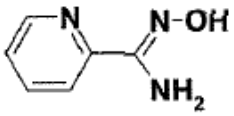
a) Preparación de 3-butil-8-cloro-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A una mezcla de etil 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (120 mg, 0,32 mmol) y de N-hidroxi-2-piridinacarboximidamida (50 mg, 0,36 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió una disolución al 21% (p/v) de etóxido de sodio en EtOH (0,225 ml, 0,62 mmol) y luego se hizo reaccionar en un vial sellado en un horno de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse y el residuo se dividió entre cloroformo (5 ml) y cloruro de amonio saturado acuoso (5 ml). La fase orgánica se evaporó hasta secarse y el producto bruto se sometió a purificación por MDAP. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron hasta secarse. El producto se trituró hasta un sólido en una cantidad pequeña de éter dietílico para revelar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 31%). LC/MS: m/z 444 $[MH]^+$, RT 3,03 min.

1H RMN ($CDCl_3$) 5: 0,96 (t, 3H, J = 7,3Hz), 1,40 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,09 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,17 (t, 2H, J = 7,0Hz), 7,43 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,79 (m, 1H).

b) Preparación de N-hidroxi-2-piridincarboximidamida



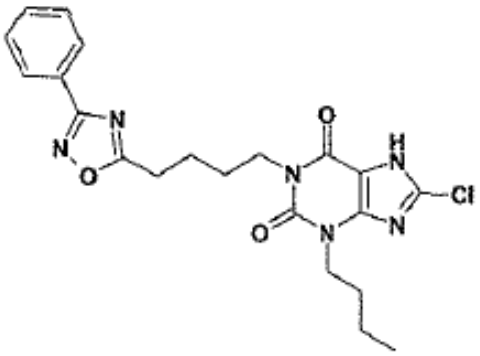
A una mezcla de 2-piridinacarbonitrilo (3 g, 29 mmol) y carbonato de potasio (4,1 g, 30 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió agua (15 ml) y, cautelosamente, hidrocloruro de hidroxilamina (2,9 g, 42 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió y se evaporó hasta secarse. El residuo se trató con agua (100 ml) y se filtró el producto sólido suspendido, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,28 g, 57%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 5,85 (br s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,92(s, 1H)

Ejemplo 146: 3-Butil-8-cloro-1[4-(3-fenil-2,4-oxadiazol-5-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

Método A

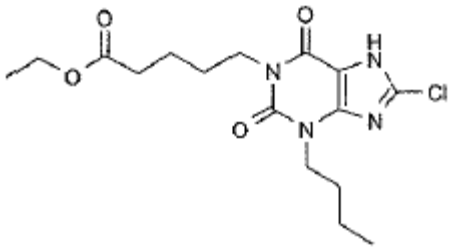
a) 3-Butil-8-cloro-1-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se suspendieron etil 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (74 mg, 0,2 mmol) y benzamidoxima (30 mg, 0,22 mmol) en EtOH seco (1 ml) y se añadió etóxido de sodio etanólico (21% en peso, 0,111 ml, 0,3 mmol). La mezcla se calentó moderadamente hasta que los sólidos se disolvieron y luego se calentó en el reactor de microondas a 140°C durante 10 min. La mezcla se dividió luego entre EtOAc y HCl 2M, y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y evaporó. La MDAP produjo el compuesto del título puro (40,7 mg). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,67 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7Hz), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,57-1,75 (m, 4H), 1,75-1,86 (m, 2H), 3,05 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,88-3,98 (m, 4H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,95-8,0 (m, 2H).

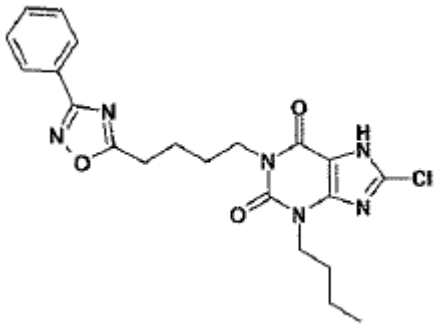
b) Etil 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato



A 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 5,31 mmol) en DMF seca (25 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,905 g, 5,84 mmol), seguido de etil 5-bromovalerato (1,46 g, 6,99 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 18 h, luego se dejó enfriar. Se desgaseó evacuando y readmitiendo nitrógeno repetidamente, luego se añadieron morfolina (3,70 ml, 42,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,0 g, 0,865 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron EtOAc (75 ml), HCl 2M (40 ml) y agua (20 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 25 ml), se filtró para eliminar cierto sólido amarillo insoluble, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo (2,5 g) se purificó por SPE de aminopropilo (20 g), cargando en THF-MeOH (1:1), lavando con MeOH y eluyendo el producto con DCM-MeOH (1:1) que contenía 5% AcOH agregado para producir el compuesto del título (1,53 g). LC/MS:, m/z 371 MH^+, RT 3,18 min

Método B

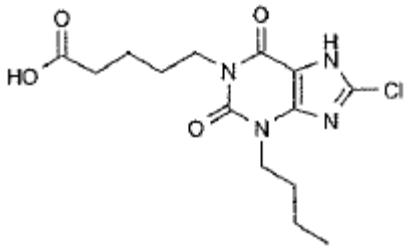
a) 3-Butil-8-cloro-1-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se añadió CDI (0,98 g, 6,1 mmol) a una disolución de ácido 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico (1,89 g, 5,5 mmol) en DMF (15 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 h. Se añadió benzamidoxima (0,91 g, 6,1 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y HCl 2M. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto bruto se cristalizó a partir de metanol y luego se purificó incluso más usando el sistema Companion™ y una elución en gradiente de ciclohexano a EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (850 mg). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,52 min.

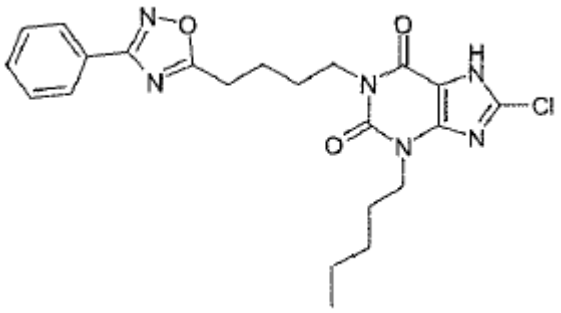
^{1}H RMN (MeOH-d_4) δ: 0,94 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,04 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,01 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,06 (t, 2H, J = 7Hz), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,98-8,02 (m, 2H).

b) Ácido 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico



Se agitó una mezcla de etil 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (2,8 g, 7,55 mmol), LiOH (542 mg, 22,7 mmol), agua (2,5 ml) y metanol (50 ml) a TA durante 60 h. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta pH 4-5. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,18 g). LC/MS: m/z 343 $[MH]^+$, RT 2,69 min.

Ejemplo 147: 8-Cloro-3-pentil-1-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

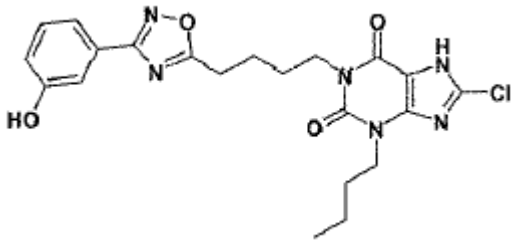


Se calentó una mezcla de metil 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (50 mg, 0,13 mmol), benzamidina oxima (20 mg, 0,15 mmol) y una disolución al 21% de NaOEt en EtOH (76 µl, 0,20 mmol) en EtOH (1,5 ml) en el microondas a 140°C durante 10 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación por MDAP produjo el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 41%).

LC/MS: m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,7 min.

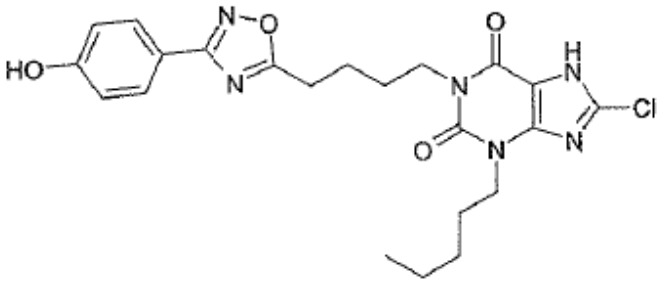
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,04 (t, 2H, J = 7Hz), 3,92 (4H,m), 7,57 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 14,5 (br s, 1H).

Ejemplo 148: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[3-(3-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



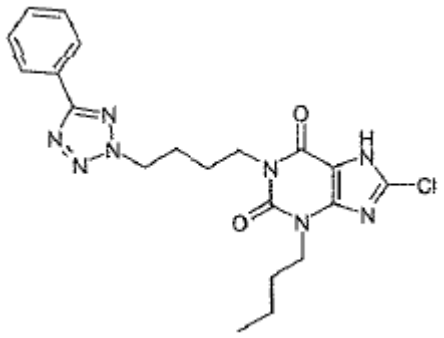
Se calentó una mezcla de etil 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (50 mg, 0,13 mmol), N,3-dihidroxibencenocarboximidamida (25 mg, 0,16 mmol), disolución al 21% de NaOEt en EtOH (55 µl, 0,15 mmol) y EtOH (1,5 ml) en el microondas a 180°C durante 10 min. Se añadió otra alícuota de disolución al 21% de NaOEt en EtOH (55 µl, 0,21 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 175°C durante 30 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por MDAP. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (20 mg, 32%). LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 3,3 min.

Ejemplo 149: 8-Cloro-1-{4-3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de ácido 5-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) con CDI (23 mg, 0,14 mmol) a TA durante 30 min. Se añadió N,4-dihidroxibencenocarboximidamida (26 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 120°C durante 15 min. Después de enfriar, la reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se concentró y purificó por MDAP. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (17 mg, 26%). LC/MS: m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,5 min.

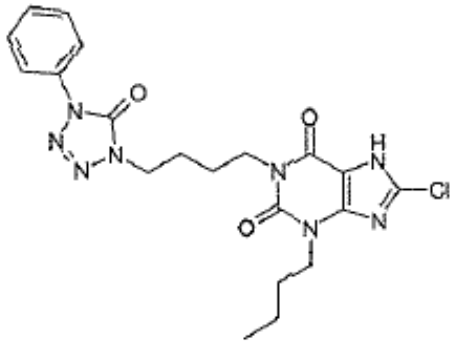
Ejemplo 150: 3-Butil-8-cloro-1[4-(5-fenil-2H-tetrazol-2-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una mezcla de 4-[3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,8,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]butil metansulfonato (50 mg, 0,12 mmol), Cs_2CO_3 (45 mg, 0,14 mmol) y DMF (3 ml) con 5-fenil-1H-tetrazol (20 mg, 0,14 mmol) y se agitó durante 60 h a 50°C. Después de enfriar, la mezcla se desgaseó aplicando vacío y luego se introdujo nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (150 µl, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 18 h, luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron, produciendo un residuo amarillo. Se añadió MeOH y se pasó por una columna de NH_2-propilo, eluyendo el producto con 2% AcOH/MeOH. La purificación adicional por MDAP produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (15 mg, 29%). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,4 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7Hz), 1,26 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,76 (t, 2H, J = 7Hz), 7,54 (m, 3H), 8,02 (m, 2H), 14,4 (br s, 1H).

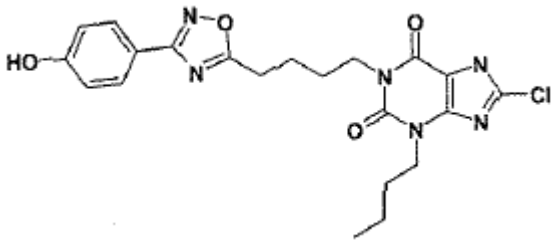
Ejemplo 151: 3-Butil-8-cloro-1-[4-(5-oxo-4-fenil-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una mezcla de 4-[3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]butil metansulfonato (50 mg, 0,12 mmol), Cs_2CO_3 (45 mg, 0,14 mmol) y DMF (3 ml) con 1-fenil-1,2-dihidro-5H-tetrazol-5-ona (23 mg, 0,14 mmol) y se agitó durante 60 h a 50°C. Después de enfriar, la mezcla se desgaseó aplicando vacío y luego se introdujo nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se desgaseó una vez más. Se añadió morfolina (150 µl, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 18h, luego se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Se concentraron los extractos combinados, proporcionando un residuo amarillo. Se añadió MeOH y luego se pasó por una columna de aminopropilo, eluyendo el producto con 2% AcOH/MeOH. La purificación adicional por MDAP produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (27 mg, 51%). NB. aprox. 10% material presente O-alquilizado. LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,1 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7Hz), 1,28 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 14,5 (brs, 1H).

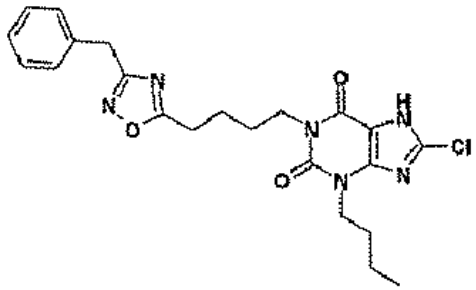
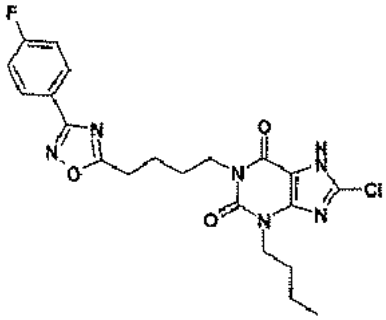
Ejemplo 152: 3-butil-8-cloro-1-{4-[3-(4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

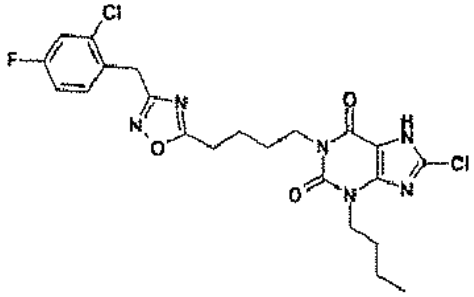


Se trató una disolución agitada de ácido 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico (100 mg, 0,29 mmol) en DMF (4 ml) con CDI (52 mg, 0,32 mmol). Después de 1h, se añadió N,4-dihidroxibencenocarboximidamida y la mezcla se calentó a 100°C durante 6 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se dividió entre HCl 2M (ac) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró. La purificación por MDAP produjo el compuesto del título como un sólido gris pálido (72 mg). LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 3,27 min.

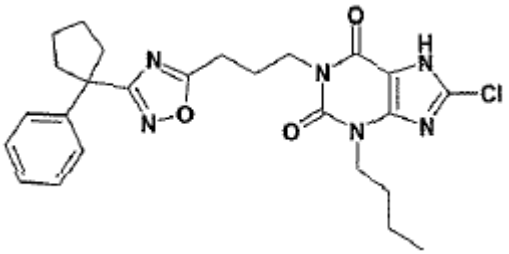
Los siguientes compuestos **(Tabla 10)** se prepararon usando un método análogo a aquel del **Ejemplo 146,** usando la amidoxima apropiada.

Tabla 10

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
153	 3-butil-8-cloro-1-{4-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	48,4	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,56 min
154	 3-butil-8-cloro-1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	35,8	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,74 min

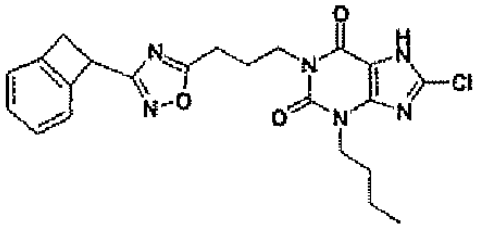
Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
155	 3-butil-8-cloro-1-(4-{3-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	48,2	m/z 509 $[MH]^+$ RT 3,74 min

Ejemplo Comparativo A: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(1-fenilciclopentil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se calentaron etil 4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butanoato (53 mg, 0,15 mmol), N-hidroxi-1-fenilciclopentanocarboximidamida (34 mg, 0,165 mmol) y metóxido de sodio (20 mg, 0,37 mmol) en MeOH seco (0,75ml) a 140°C en el reactor de microondas durante 10 min. La mezcla se dividió luego entre acetato de etilo y HCl 2M, se evaporó la fase orgánica y el producto se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido (29,1 mg). LC/MS; m/z497 $[MH]^+$, RT 3,76 min.

Ejemplo 156: 1-[3-(3-biciclo[4,2,0]octa-1,3,5-trien-7-il-2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

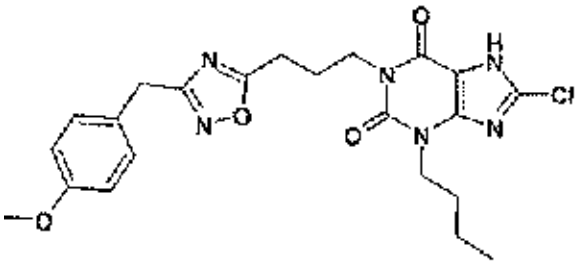


Este compuesto se preparó usando un método análogo a aquel del ejemplo comparativo A, usando la amidoxima apropiada.

Rendimiento (mg); 28,8

LC/MS: m/z 455 $[MH]^+$, RT 3,43 min.

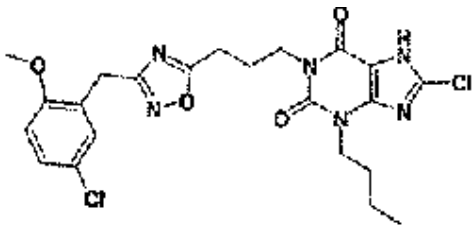
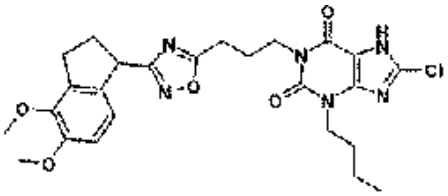
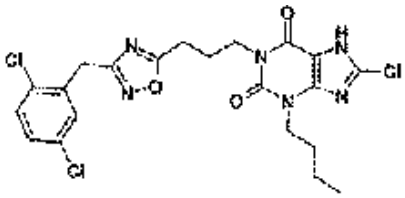
Ejemplo 157: 3-Butil-8-cloro-1-[3-(3-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se preparó usando un método análogo a aquel utilizado para el **Ejemplo 93,** excepto que se empleó una etapa de purificación final adicional usando HPLC. Rendimiento 6,0 mg. LC/MS: m/z 473 $[MH]^+$, RT 3,27 min.

Los siguientes compuestos **(Tabla 11)** se prepararon usando un método análogo a aquel del **Ejemplo 75,** usando la amidoxima apropiada [con la excepción de que para el **Ejemplo 162** el producto bruto se agitó en EtOH (0,75 ml) con NaOH 2M (0,5 ml) durante toda la noche antes del tratamiento de EtOAc/HCl usual y MDAP; El **Ejemplo 164** se aisló como una impureza de la preparación del **Ejemplo 165** y se separó de ella por HPLC; para los **Ejemplos 166** y **167**, el pH durante el tratamiento acuoso se ajustó hasta aproximadamente 5 antes de la extracción; adicionalmente, el **Ejemplo 167** se purificó por SPE de sílice (2 g, DCM-MeOH 40:1 luego 20:1) después de MDAP].

Tabla 11

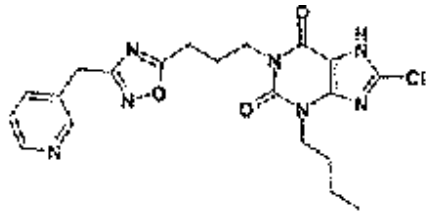
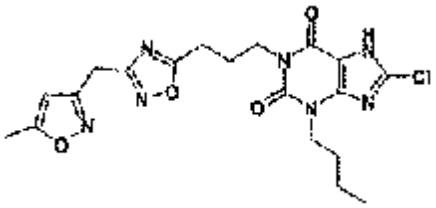
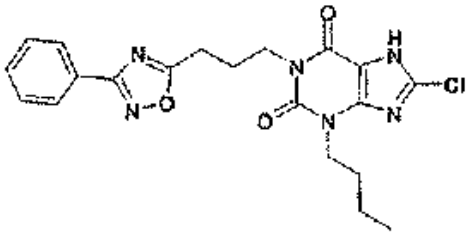
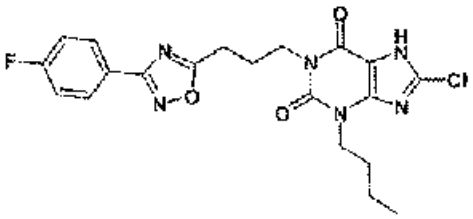
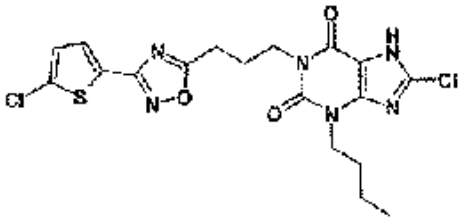
Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
158	 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	39,5	m/z 507 $[MH]^+$ RT 3,58 min
169	 1-(3-{3-[4,5-bis(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	35,8	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,41 min
160	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,5-diclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	9,7	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,63 min

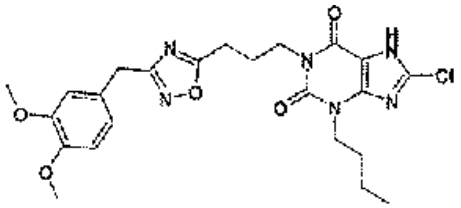
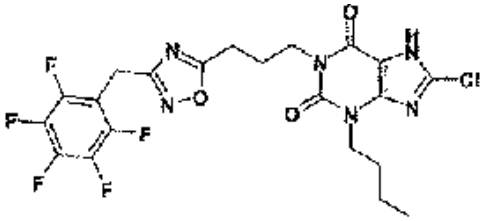
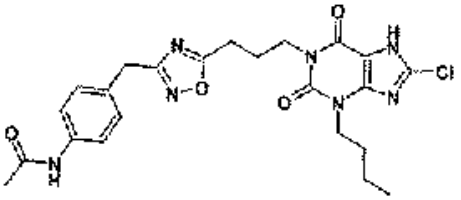
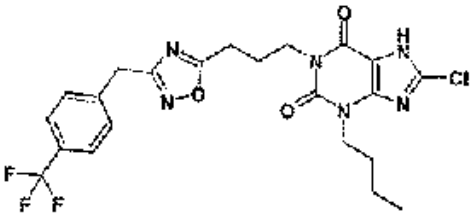
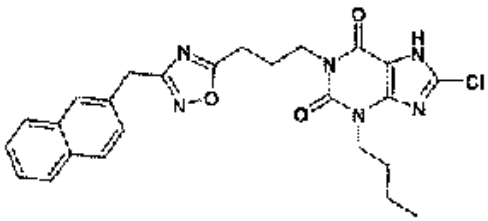
Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
161	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,0	m/z 446 $[MH]^+$ RT 3,15 min
162	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,5	m/z 464 $[MH]^+$ RT 2,94 min
163	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	33,5	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,35 min
164	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,3,6-triclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	4,6	m/z 545 $[MH]^+$ RT 3,71 min
165	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2,4,5-triclorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,7	m/z 545 $[MH]^+$ RT 3,79 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
166	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	39,2	m/z 467 $[MH]^+$ RT 3,24 min
167	3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(2-piridinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23,6	m/z 444 $[MH]^+$ RT 2,92 min
168	3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	38,8	m/z 495$[MH]^+$ RT 3,43 min
169	3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27	m/z 491$[MH]^+$ RT 3,31 min

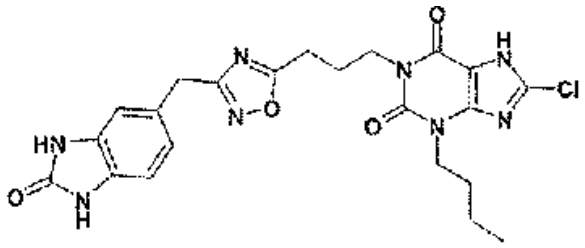
Los siguientes compuestos **(Tabla 12)** se prepararon usando un método análogo a aquel del **Ejemplo 90,** usando la amidoxima apropiada [con la excepción de que el **Ejemplo 170** se llevó a la mitad de la escala del **Ejemplo 90** y, durante el tratamiento, la fase acuosa se neutralizó antes de la extracción; El **Ejemplo 171** se llevó a cabo a la mitad de la escala del **Ejemplo 90** y el producto bruto se agitó con NaOH 2M (0,5 ml) en EtOH (1 ml) durante 5 h antes del tratamiento y de la MDAP; para el **Ejemplo 175**, se utilizaron 0,185 ml (0,5 mmol) de 21% NaOEt].

Tabla 12

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
170	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(3-piridinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	m/z 444 $[MH]^+$ RT 2,74 min
171	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,2	m/z 448 $[MH]^+$ RT 3,13 min
172	 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil3-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,7	m/z 429 $[MH]^+$ RT 3,36 min
173	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	41,1	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,42 min
174	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(5-cloro-2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,7	m/z 469 $[MH]^+$ RT 3,60 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
175	 1-[3-(3-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	47,0	m/z 503 $[MH]^+$ RT 3,14 min
176	 3-butil-8-cloro-1-(3-{3-[(pentafluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29.2	m/z 533 $[MH]^+$ RT 3,62 min
177	 N-[4-({5-[3-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}metil) fenil]acetamida	29,8	m/z 500 $[MH]^+$ RT 3,01 min
178	 3-butil-8-cloro-1-[3-(3-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	37,7	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,65 min
179	 3-butil-8-cloro-1-{3-[3-(2-naftalenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	47,5	m/z 493 $[MH]^+$ RT 3,69 min

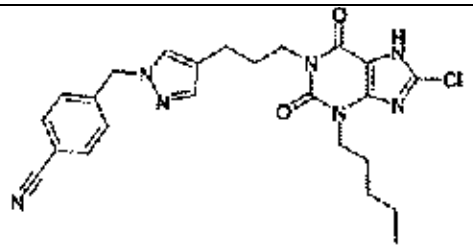
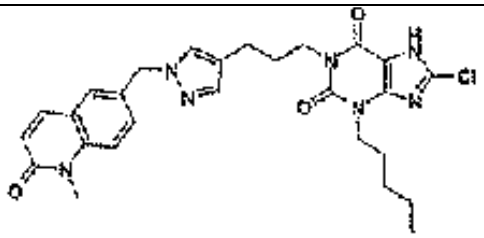
Ejemplo 180: 3-Butil-8-cloro-1-(3-{3-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

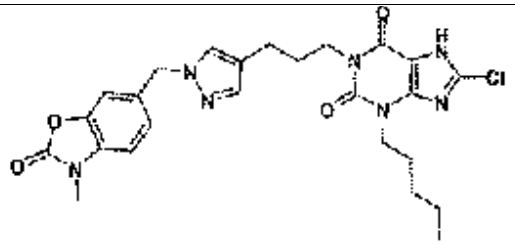
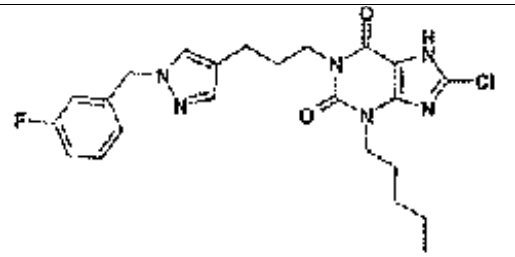
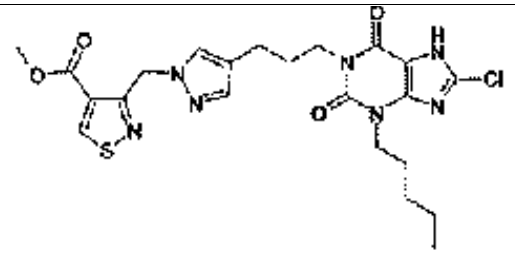
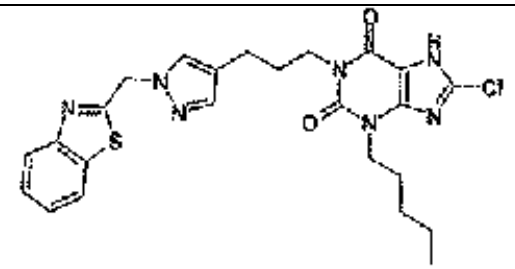


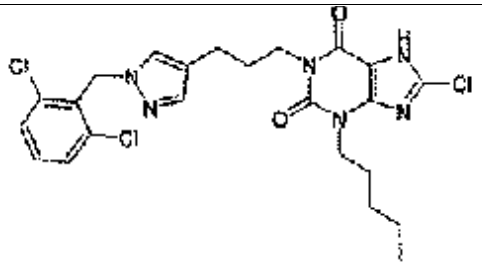
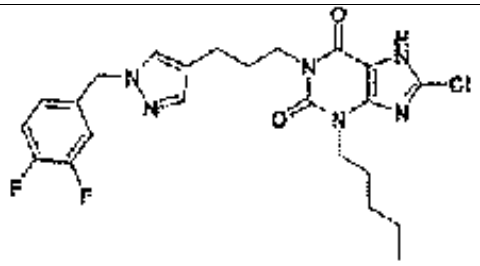
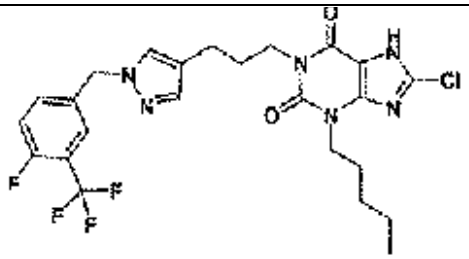
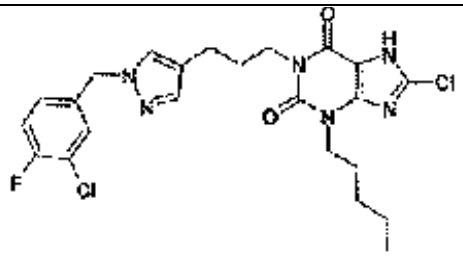
Sintetizado por un método análogo a aquel del **Ejemplo 99**, con la excepción de que se utilizaron otros 2 equivalentes de etóxido de sodio al 21% (0, 11ml), el tiempo de calentamiento extra fue de 20 min. y el producto se aisló por filtración seguida de trituración con MeOH caliente. Rendimiento 14,5 mg. LC/MS: m/z 499 $[MH]^+$, RT 2,78 min.

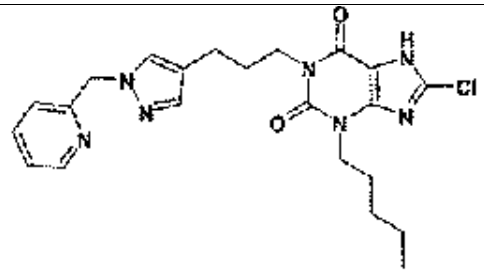
Los siguientes compuestos **(Tabla 13)** se prepararon por un método análogo a aquel del **Ejemplo** 1 [con la excepción de que los **Ejemplos 181-186** se sintetizaron todos en una escala comenzando por 50 mg de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona; los **Ejemplos 184, 186, 188, 189** y **190** se purificaron adicionalmente por MDAP después del SPE de aminopropilo; el **Ejemplo 185** se purificó adicionalmente por recristalización a partir de MeOH después del SPE de aminopropilo; para el **Ejemplo 191,** se utilizaron 128 mg (1,2 mmol) de carbonato sódico; durante el tratamiento, la fase acuosa se ajustó hasta pH6 antes de la extracción; y el producto se purificó por MDAP, luego por HPLC; para el **Ejemplo 184** los sólidos precipitados durante el tratamiento se combinaron con los extractos de EtOAc antes del SPE].

Tabla 13

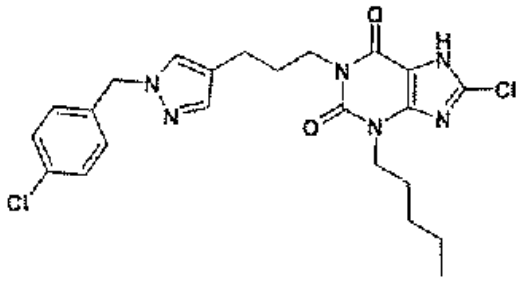
Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
181	 4-({4-[3-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1H-pirazol-1-il}metil)benzonitrilo	36,0	m/z 480 $[MH]^+$ RT 3,24 min
182	 8-cloro-1-(3-{1-[(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,6	m/z 536 $[MH]^+$ RT 3,03 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
183	 8-cloro-1-(3-{1-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	34,0	m/z 526 $[MH]^+$ RT 3,11 min
184	 8-cloro-1-(3-{1-[(3-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	26,2	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,38 min
185	 metil 3-({4-[3-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1H-pirazol-1-il}metil)-4-isotiazolcarboxilato	16,2	m/z 520 [MH]+ RT 3,12 min
186	 1-{3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]propil}-8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,0	m/z 512 [MH]+ RT 3,36 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
187	 8-cloro-1-(3-{1-[(2,6-diclorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	65,0	m/z 523, 525 [Cl isótopos MH+] RT 3,77 min
188	 8-cloro-1-(3-{1-[(3,4-difluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	35,0	m/z 491 [MH]+ RT 3,61 min
189	 8-cloro-1-[3-(1-{[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-pirazol-4-il)propil]-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,0	m/z 541 $[MH]^+$ RT 3,76 min
190	 8-cloro-1-(3-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27,0	m/z 507 $[MH]^+$ RT 3,73 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
191	 8-cloro-3-pentil-1-{3-[1-(2-piridinilmetil)-1H-pirazol-4-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	11,4	m/z 456 $[MH]^+$ RT 3,13 min

Ejemplo 192: 8-Cloro-1-(3-{1-[(4-clorofenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

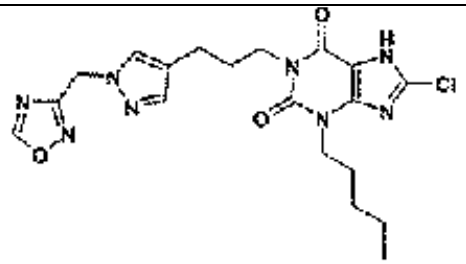


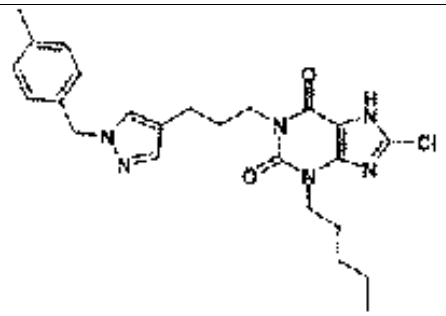
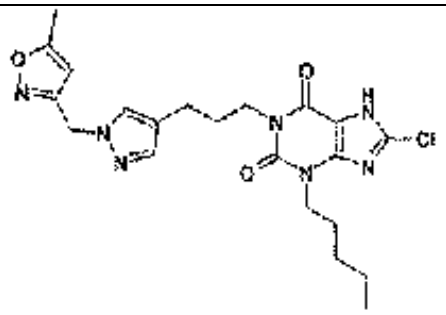
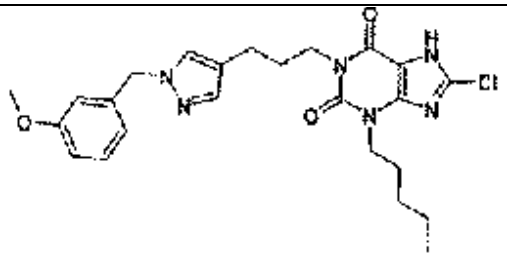
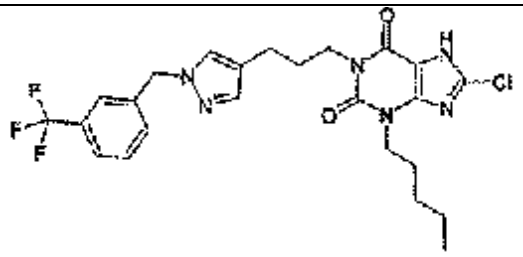
Se agitó 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (50 mg, 0,123 mmol) en DMF seca (1,5 ml) con carbonato sódico (75 mg, 0,708 mmol) y bromuro de 4-clorobencilo (150 mg, 0,73 mmol) a 40°C durante 18 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía de fase normal sobre sílice (Sistema Companion, gradiente EtOAc - ciclohexano) produciendo un aceite (44 mg). Esto se agitó en DMF desgaseada seca (1 ml) con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg) y morfolina (0,07 2ml) bajo nitrógeno durante 6 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y HCl 2M, y la fase orgánica se evaporó y purificó por el procedimiento de SPE de aminopropilo usual. Rendimiento 21,0 mg.

LC/MS: m/z489 $[MH^+]$, RT 3,59 min.

Los siguientes compuestos **(Tabla 14)** se prepararon por un método análogo a aquel para el **Ejemplo 6** [con la excepción de que para el **Ejemplo 193** se añadió una segunda porción de $Pd(PPh_3)_4$ después de 5h, se siguió agitando durante toda la noche y se logró la purificación final por HPLC; para el **Ejemplo 195** se requirió purificación adicional por MDAP; el **Ejemplo 200** requirió purificación adicional por recristalización a partir de MeOH; el **Ejemplo 201** requirió purificación adicional por trituración con MeOH].

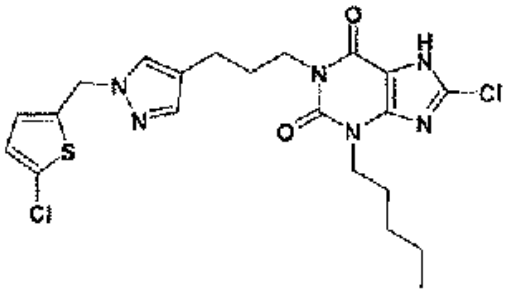
Tabla 14

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
193	 8-cloro-1-{3-[1-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]propil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,3	m/z 447$[MH]^+$ RT 3,06 min

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
194	 8-cloro-1-(3-{1-[(4-metilfenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23,7	m/z 469[MH]$^+$ RT 3,49 min
195	 8-cloro-1-(3-{1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29,0	m/z 460[MH]$^+$ RT 3,10min
196	 8-cloro-1-[3-(1-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirazol-4-il)propil]-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	56,0	m/z 485 [MH]+ RT 3,41 min
197	 8-cloro-3-pentil-1-[3-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	47,0	m/z 523 [MH]+ RT 3,61 min

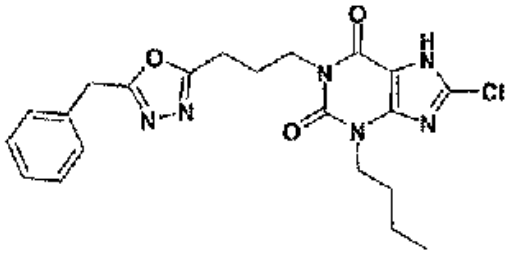
Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
198	8-cloro-1-(3-{1-[(2-metilfenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	44,0	m/z 469 [MH]+ RT 3,54 min
199	3-({4-[3-(8-cloro-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)propil]-1H-pirazol-1-il}metil)benzonitrilo	51,0	m/z 480 [MH]+ RT 3,32 min
200	8-cloro-1-(3-{1-[{3,5-dimetilfenil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,7	m/z 483 [MH]+ RT 3,66 min
201	8-cloro-3-pentil-1-[3-(1-{[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]metil}-1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,2	m/z 522 $[MH]^+$ RT 3,09 min

Ejemplo 202: 8-Cloro-1-(3-{1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-1H-pirazol-4-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2.6-diona



A 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-1-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (61 mg, 0,15 mmol) en THF seco (1 ml) a -78°C, bajo nitrógeno, se le añadió t-butóxido de potasio (1M en THF, 0,15 ml), seguido de 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno (25 mg, 0,15 mmol). Se siguió agitando a -78°C durante 15 min, luego a temperatura ambiente durante 1 h y finalmente a 60°C durante 18 h. La disolución se desgaseó y se añadieron morfolina (0,13 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg) y se siguió agitando durante 6 h. Se añadieron otras cantidades (0,2 ml morfolina, 50 mg $Pd(PPh_3)_4$) y se siguió agitando durante toda la noche. Se trató dividiendo entre EtOAc y HCl 2M, la fase orgánica se evaporó y purificó por el procedimiento convencional de SPE de aminopropilo seguido de MDAP, produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (5,1 mg). LC/MS: m/z 495 $[MH]^+$, RT 3,68 min.

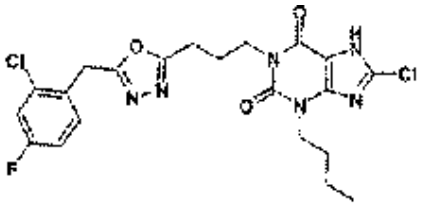
Ejemplo 203: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

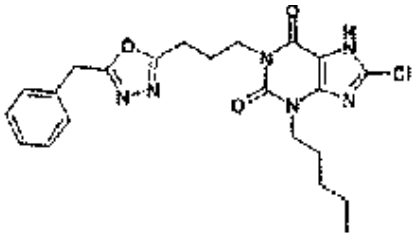
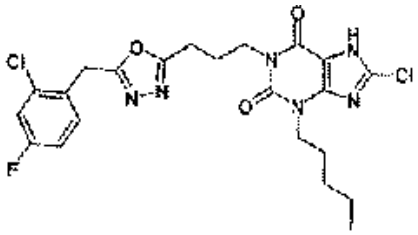
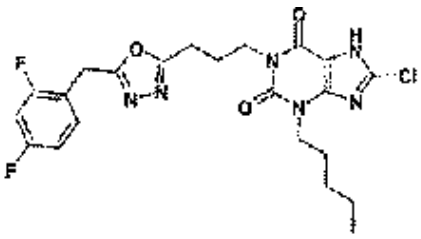
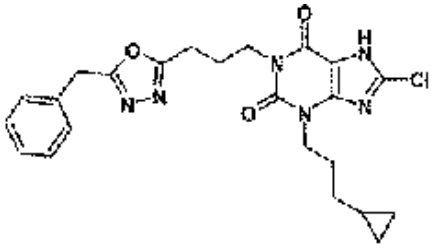


A 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (99 mg, 0,35 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol) seguido de una disolución en DMF seca (1 ml) de 2-(3-cloropropil)-5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol (99 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se calentó a 55°C durante 2,5 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se desgaseó evacuando y admitiendo nitrógeno repetidamente y luego se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (81 mg, 0,07 mmol) y morfolina (0,305 ml, 3,5 mmol) y se siguió agitando durante 5 h, se añadieron EtOAc y HCl 2M y la mezcla se agitó durante 20 min, luego se filtró. La fase orgánica se separó y se evaporó, y el producto se purificó por SPE de aminopropilo (5 g) lavando con THF-MeOH (1:1), luego con MeOH y eluyendo el producto ácido con DCM-MeOH (1:1) que contenía 5% de AcOH añadido. El producto así obtenido se purificó adicionalmente por MDAP para proveer el compuesto del título (92 mg). LC/MS: m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,18 min.

Los siguientes compuestos **(Tabla 15)** se prepararon por un método análogo a aquel para el **Ejemplo 203**, con la excepción de que en el **Ejemplo 211** se purificó adicionalmente por HPLC.

Tabla 18

Ej	Estructura del producto	Precursor de xantina	Agente alquilizante	Rendimiento (mg)	LC/ MS
204	 3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (99 mg)	2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-(3-cloropropil)-1,3,4-oxadiazol(121 mg)	90	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,34 min

Ej	Estructura del producto	Precursor de xantina	Agente alquilizante	Rendimiento (mg)	LC/ MS
205	 8-cloro-3-pentil-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (104 mg)	2-(3-cloropropil)-5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol(99 mg)	98	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,35 min
206	 8-cloro-1-(3-{5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (104 mg)	2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-(3-cloropropil)-1,3,4-oxadiazol (121mg)	98	m/z 509 $[MH]^+$RT 3,52 min
207	 8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (104mg)	2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol(111mg)	43	m/z 493 $[MH]^+$ RT 3,40 min
208	 8-cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-1-{3-[5-{fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8-cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (108mg)	2-(3-cloropropil)-5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol(99 mg)	95	m/z 469 $[MH]^+$ RT 3,34 min

Ej	Estructura del producto	Precursor de xantina	Agente alquilizante	Rendimiento (mg)	LC/ MS
209	8-cloro-1-(3-{5-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil)-3-(3-ciclopropilpropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8-cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona(108mg)	2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-(3-cloropropil)-1,3,4-oxadiazol(121mg)	99	m/z 521 $[MH]^+$3,51 min
210	8-cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8-cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (108mg)	2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol (111 mg)	49	m/z 505 $[MH]^+$RT 3,40 min
211	3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (99mg)	2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol(111mg)	38,9	m/z 479 $[MH]^+$RT 3,31 min

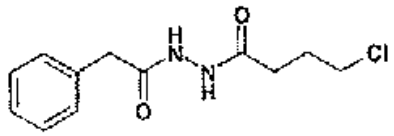
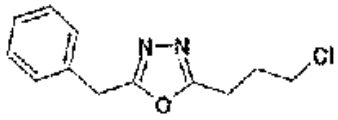
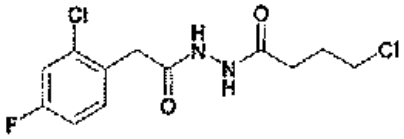
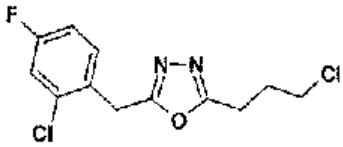
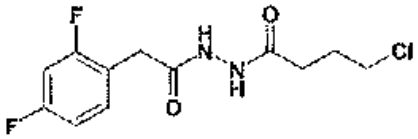
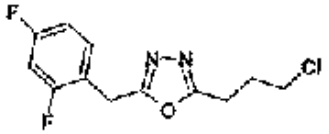
Síntesis de intermedios de cloropropil 1,3,4-oxadiazol de la Tabla 15:

2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-(3-cloropropil)-1,3,4-oxadiazol

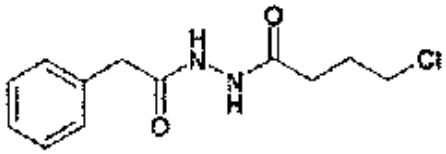
2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol

2-(3-cloropropil)-5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol

Se agitaron diacil hidrazinas (500 mg, síntesis a continuación) en tolueno seco (4 ml) y se añadió oxicloruro de fósforo (4 ml). Las mezclas se calentaron a 90°C durante 2 h, luego se dejó enfriar y los disolventes se evaporaron. Los residuos se disolvieron en tolueno seco, se evaporaron y luego se dividieron entre EtOAc y $NaHC0_3$ acuoso. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proveer los oxadiazoles requeridos como aceites incoloros. Éstos no se purificaron adicionalmente sino que se hicieron reaccionar directamente con xantinas como anteriormente.

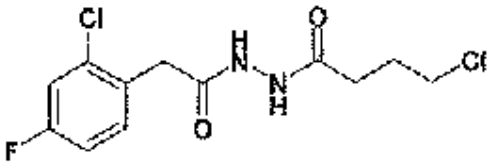
Diacil hidrazina	Producto de oxadiazol	Rendimiento (mg)	LC/MS
 4-cloro-N-(fenilacetil)butanohidrazida	 2-(3-cloropropil)-5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol	446	m/z 237 $[MH]^+$ RT 2,94 min
 4-cloro-N-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetil]butanohidrazida	 2-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-5-(3-cloropropil)-1,3,4-oxadiazol	405	m/z 289 $[MH]^+$ RT 3,17 min
 4-cloro-N-[(2,4-difluorofenil)acetil]butanohidrazida	 2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol	333	m/z 273 $[MH]^+$ RT 3,03 min

Preparación de 4-cloro-N-(fenilacetil)butanohidrazida



A cloruro de 4-clorobutirilo (1,12 ml, 10 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió, gota a gota durante 40 min, una mezcla de hidrazida fenilacética (1,5 g, 10 mmol) y DIPEA (1,77 ml, 10,2 mmol) en DCM seco (40 ml) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado denso blanco. Después de otros 20 min. se añadió HCl 2M (30 ml) y el compuesto del título (sólido blanco) se filtró, se lavó con agua y se secó (2,24 g). LC/MS: m/z 255 $[MH]^+$, RT 2,20 min.

Preparación de 4-cloro-N-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetil]butanohidrazida

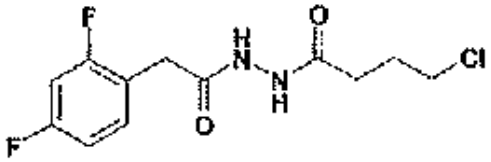


(i) Se añadió una disolución de cloruro de 2-cloro-4-fluorofenilacetilo (10 mmol) en DCM seco (15 ml) durante 20 min a una mezcla de t-butil carbazato (1,32 g, 10 mmol) y DIPEA (1,77 ml, 10,2 mmol) en DCM seco (20 ml). Después de agitar otras 2 h, la mezcla se lavó con HCl 1M, luego con $NaHCO_3$ acuoso. Se precipitó un sólido blanco en este punto, que se filtró, se lavó con agua y DCM, luego se secó hasta producir 1,1-dimetiletilo 2-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetil]hidrazinacarboxilato (1,94 g).

(ii) Este compuesto (1,92 g, 6,34 mmol) se suspendió en dioxano (2 ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (5 ml). Se formó un precipitado denso blanco. Después de 1h, la mezcla se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado acuoso, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó produciendo 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetohidrazida como un sólido blanco (1,07 g).

(iii) Se añadió una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetohidrazida (909 mg, 4,5 mmol) y DIPEA (0,817 ml, 4,7 mmol) en DCM seco (65 ml) durante 20 min a cloruro de 4-clorobutirilo (0,505 ml, 4,5 mmol) en DCM seco (5 ml). Después de 1,5 h, se añadió HCl 2M y el 4-cloro-N-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetil]butanohidrazida precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó (1,24 g).

Preparación de 2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol



(i) Se añadió una disolución de cloruro de 2,4-difluorofenilacetilo (10 mmol) en DCM seco (15 ml) durante 10 min. a una mezcla de t-butil carbazato (1,32 g, 10 mmol) y DIPEA (1,77 ml, 10,2 mmol) en DCM seco (20 ml). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se lavó con HCl 1M, luego con $NaHCO_3$ acuoso. La fase orgánica se evaporó para producir 1,1-dimetiletil 2-[(2,4-difluorofenil)acetil]hidrazinacarboxilato como un sólido blanco.

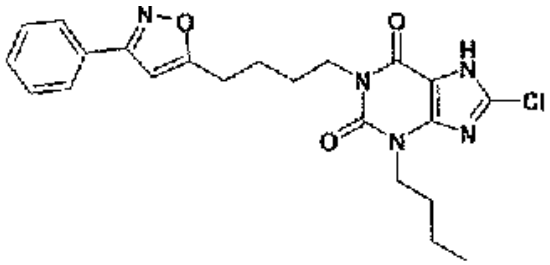
(ii) Se agitó 1,1-dimetiletil 2-[(2,4-difluorofenil)acetil]hidrazinacarboxilato (10 mmol) en dioxano (5 ml) con HCl 4M en dioxano (8 ml) durante 1,5 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado acuoso y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La reacción estaba incompleta de modo que se agitó el residuo nuevamente con HCl 4M en dioxano (10 ml) durante 2,5 h. El tratamiento tal como previamente produjo 2-(2,4-difluorofenil)acetohidrazida como un sólido (570 mg).

(iii) Se añadió una mezcla de 2-(2,4-difluorofenil)acetohidrazida (570 mg, 3,06 mmol) y DIPEA (0,553 ml, 3,2 mmol) en DCM seco (30 ml) a cloruro de 4-clorobutirilo (0,343 ml, 3,06 mmol) en DCM seco (5 ml) durante 15 min. Se formó un inmediato precipitado blanco. Después de agitar durante 1 h, se añadió HCl 2M (20 ml) y el 2-(3-cloropropil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,3,4-oxadiazol sólido se filtró, se lavó con agua y se secó (726 mg).

LC/MS: m/z 291 $[MH]^+$, RT 2,45 min.

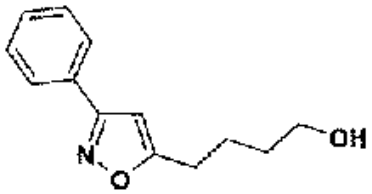
Ejemplo 212: 3-Butil-8-cloro-1-[4-(3-fenil-5-isoxazolil)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2.6-diona

a) 3-Butil-8-cloro-1-[4-(3-fenil-5-isoxazolil)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se disolvieron 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,354 mmol) y 4-(3-fenil-5-isoxazolil)-1-butanol (77 mg, 0,355 mmol) THF seco (4 ml) bajo nitrógeno. Se añadió una disolución de dibencil azodicarboxilato (94%, 224 mg, 0,708 mmol) en THF seco (2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió una disolución de trifenilfosfina (185 mg, 0,708 mmol) en THF seco (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a 0°C, luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se desgaseó, luego se agitó con morfolina (0,308 ml) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) (82 mg) durante 4,5 h. Se añadieron otros 60 mg de tetrakis (trifenilfosfona) paladio(0) y se siguió agitando durante toda la noche. La reacción se trató dividiendo entre EtOAc y HCl 2M, se evaporó la fase orgánica y se purificó por SPE de aminopropilo (5 g) lavando con THF-MeOH (1:1), MeOH y eluyendo con DCM-MeOH (1:1) que contenía 5% AcOH. La purificación adicional por MDAP produjo el compuesto del título (56 mg). LC/MS: m/z 442 $[MH]^+$, RT 3,59 min.

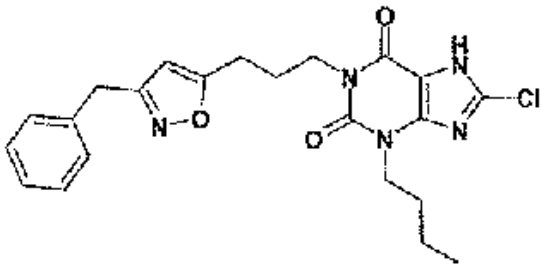
b) 4-(3-Fenil-5-isoxazolil)-1-butanol



A cloruro de N-hidroxibencenocarboximidoílo (622 mg, 4 mmol) en DCM seco (6 ml) se le añadió 5-hexin-1-ol (431 mg, 4,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno a medida que se añadía trietilamina (0,612 ml, 4,4 mmol) gota a gota durante 10 min. Se agitó durante otros 20 min a 0°C, luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se evaporó. El producto se purificó por SPE de sílice (20 g) eluyendo con EtOAc-ciclohexano (1:2, luego 3:1) para proveer un sólido blanco ceroso (443 mg). LC/MS: m/z 218 $[MH]^+$, RT 2,74 min.

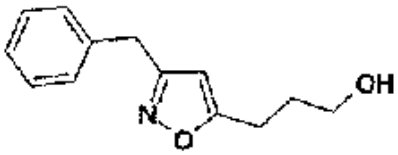
Ejemplo 213: 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-5-isoxazolinpropil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 3-Butil-8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-5-isoxazolil]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



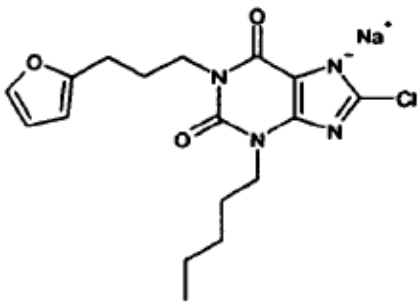
Preparado análogamente a 3-butil-8-cloro-1-[4-(3-fenil-5-isoxazolil)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Ejemplo 213), usando la mitad de las cantidades molares, comenzando por 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (50 mg, 0,177 mmol) y 3-[3-(fenilmetil)-5-isoxazolil]-1-propanol (38,4 mg, 0,177 mmol). Rendimiento 24,2 mg, LC/MS: m/z 442 $[MH]^+$, RT 3,43 min.

b) 3-[3-(Fenilmetil)-5-isoxazolil]-1-propanol



Se sintetizó con 4-(3-fenil-5-isoxazolil)-1-butanol, usando cloruro de N-hidroxi-2-feniletanimidoílo (253 mg, 1,5 mmol) y 4-pentin-1-ol (139 mg, 1,65 mmol). Rendimiento 61 mg de aceite amarillo pálido. LC/MS: m/z 218 $[MH]^+$, RT 2,62 min.

Ejemplo Comparativo B: Sal de 8-Cloro-1-[3-(2-furanil)propil]-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, sal de sodio



Se cargó un tubo GreenHouse™ equipado con un agitador, con una alícuota de 0,25 ml de una disolución 0,54M de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,13 mmol) en THF. A la mezcla se le añadió 3-(2-furanil)-1-propanol (21 mg, 0,16 mmol, 1,2 eq) en THF (0,25 ml), seguido de una alícuota de 0,25 ml de una disolución 0,71M de bis(1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diazenodicarboxilato (0,18 mmol) en THF y luego una alícuota de 0,25 ml de una disolución 0,71M de trifenilfosfina (0,18 mmol) en THF. La disolución se agitó en un GreenHouse™ bajo

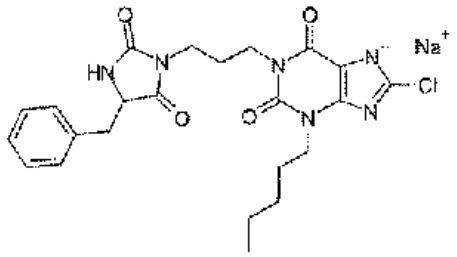
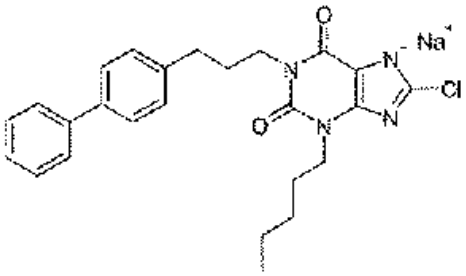
nitrógeno durante 16 h. A la mezcla se le añadió otra alícuota de 0,25 ml de una disolución 1,4M de bis(1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diazenodicarboxilato (0,36 mmol) en THF y luego otra alícuota de 0,25 ml de una disolución 1,4M de trifenilfosfina (0,36 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante 16 h bajo una corriente de nitrógeno.

Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16 mg, 0,014 mmol) y morfolina (0,12 ml, 1,35 mmol) a la mezcla que se agitó durante 16 h bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo nitrógeno y el material bruto se disolvió en disolución de NaOH acuoso (0,5 ml, 2M). La disolución resultante se purificó usando SPE de aminopropilo (eluyendo con AcOH en DCM y MeOH). La purificación adicional usando C18 SPE (eluyendo con una mezcla de agua, amoníaco y MeCN) produjo el compuesto del título como una goma clara (22 mg, 45%). LC/MS: m/z 365 $[MH]^+$, RT 3,48 min.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,85 (t, 3H, J = 7Hz), 1,35-1,19 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, J = 8Hz), 3,93 - 3,80 (m, 4H), 6,14 (d, 1H, J - 3Hz), 6,32 (dd, 1H, J -3 y 2Hz), 7,48 (d, 1H, J = 2Hz).

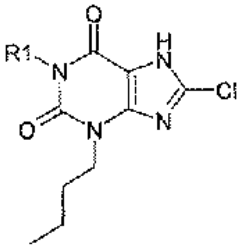
Los siguientes compuestos **(Tabla 16)** se prepararon por un método análogo a aquel del **Ejemplo Comparativo B**.

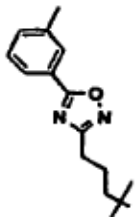
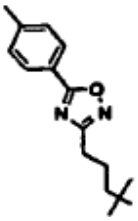
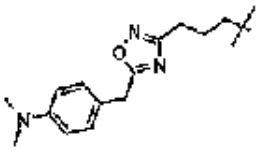
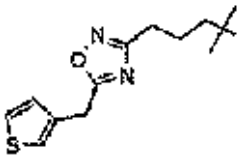
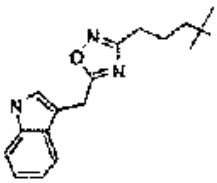
Tabla 16

Ej	Estructura	Rendimiento (mg)	LC/MS
214	 8-cloro-1-{3-[2,5-dioxo-4-(fenilmetil)-1-imidazolidinil] propil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, sal de sodio	9	m/z 487 $[MH]^+$ RT 3,15 min
215	 1-[3-(4-bifenilil)propil]-8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, sal de sodio	19	m/z 451 $[MH]^+$ RT 4,06 min

Los siguientes compuestos **(Tabla 17)** se prepararon usando un método análogo a aquel para el **Ejemplo 113,** a partir de los ácidos correspondientes y (1Z)-4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxibutanimidamida.

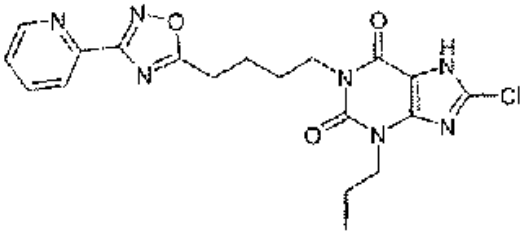
Tabla 17



Ejemplo	Nombre	Compuesto: R1 -	LC/MS
216	3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,47 min
217	3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,34 min
218	3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		m/z 486 $[MH]^+$ RT 3,24 min
219	3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(3-tienilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		m/z 449 $[MH]^+$ RT 3,24 min
220	3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(1H-indol-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona		m/z 482 $[MH]^+$ RT 3,29 min

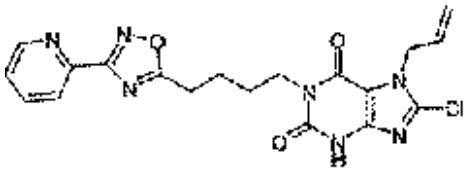
Ejemplo 221: 8-Cloro-3-propil-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-3-propil-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (40 mg, 0,09 mmol) en DMF (3 ml) con carbonato de potasio (15 mg, 0,11 mmol) y 1-yodopropano (19 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 3 h, luego a 70°C durante otras 3 h. La mezcla se enfrió y desgaseó por aplicación sucesiva de vacío y gas nitrógeno. La mezcla se trató luego con una disolución de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0,009 mmol) y morfolina (0,1 ml, 1,2 mmol) y luego se agitó durante toda la noche. La mezcla se evaporó y dividió entre cloroformo (2 ml) y agua (2 ml). La fase acuosa se extrajo con más cloroformo (2 ml) y los orgánicos combinados se evaporaron, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). La disolución se aplicó a un SPE de aminopropilo de 1 g y se eluyó con metanol y luego con ácido acético al 5% en metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron y el producto se purificó adicionalmente por MDAP para revelar 8-cloro-3-propil-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,4 mg) como un sólido blanco. LC/MS: m/z 430 $[MH]^+$ RT 2,84 min.

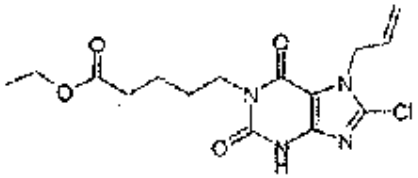
b) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una suspensión de N-hidroxi-2-piridinacarboximidamida (1,15 g, 8,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) con metóxido de sodio (0,38 g, 7,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se trató con etil 5-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]pentanoato (2 g, 5,6 mmol) y se agitó durante aproximadamente 5 min hasta que todo el material se había disuelto. La mezcla luego se selló y calentó en un microondas a 120°C durante 15 min, luego se enfrió y se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato sódico saturado acuoso (50 ml). La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (50 ml) y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron. El producto se purificó por cromatografía flash usando una elución en gradiente de 1:9 acetato de etilo/ciclohexano a acetato de etilo para revelar 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,49 g) como un sólido blanco. LC/MS: m/z 428 $[MH]^+$, RT 2,70 min.

Se preparó 8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona en forma similar, usando etil 4-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]butanoato. LC/MS: m/z 463 $[MH]^+$, RT 3,09 min.

c) Etil 5-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]pentanoato

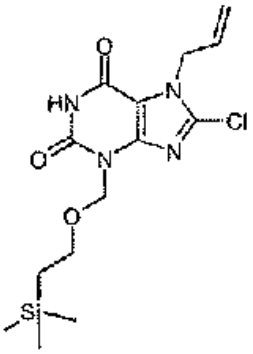


Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (10 g, 28 mmol) en DMF (10 ml) con carbonato de potasio (4,8 g, 35 mmol) y etil 5-bromopentanoato (6,5 g, 31 mmol) y luego se calentó hasta 70°C durante 3h, se enfrió y se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y evaporó, y el intermedio bruto se disolvió en diclorometano (90 ml), se trató con ácido trifluoroacético (17 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla se evaporó hasta secarse. El producto se purificó por cromatografía flash usando una elución en gradiente de ciclohexano a acetato de etilo para revelar 8,65 g de etil 5-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]pentanoato como un sólido blanco. LC/MS: m/z 355 $[MH]^+$ RT 2,75 min.

Se preparó etil 4-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]butanoato de forma similar.

LC/MS: m/z 341 $[MH]^+$ RT 2,61 min.

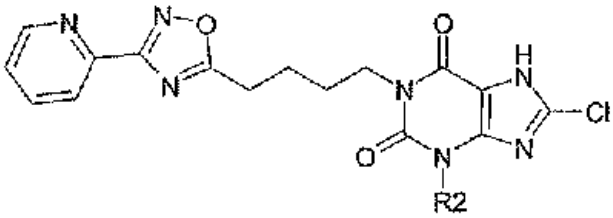
d) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



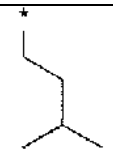
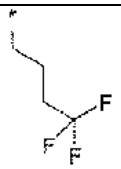
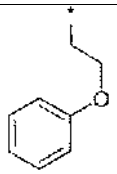
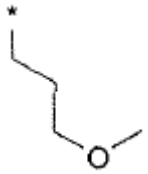
A una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (5 g, 22,1 mmol) en DMF (80 ml) se le añadió cloruro de 2-2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,3 ml, 24,2 mmol) y carbonato sódico (2,6 g, 24,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche se añadieron más cloruro de 2-2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,3 ml, 24,2 mmol) y carbonato sódico (1,3 g, 12,1 mmol) y se siguió agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió luego entre 5% LiCl ac y acetato de etilo. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación por cromatografía Biotage™ usando un cartucho de sílice, eluyendo 1:4-1:2 acetato de etilo/ciclohexano, proporcionó el compuesto del título (3,14 g, 40%). m/z 374 [MNH_4^+].

Los siguientes compuestos **(Tabla 18)** se prepararon por un método análogo a aquel para el **Ejemplo 221,** a partir de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y el agente alquilizante apropiado.

Tabla 18

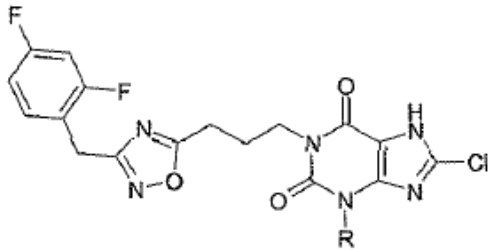


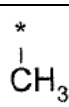
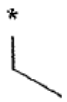
Ej	R^2 =	Nombre	Rendimiento (mg)	m/z	RT (min)
222	* CH_3	8-cloro-3-metil-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,7	402	2,53
223	*	8-cloro-3-etil-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,4	416	2,66
224	*	8-cloro-3-(2-metilpropil)-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,0	444	2,99

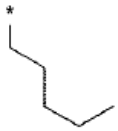
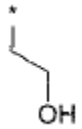
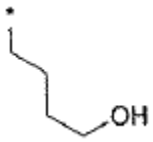
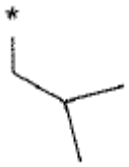
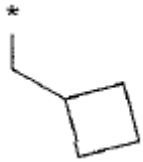
Ej	R^2 =	Nombre	Rendimiento (mg)	m/z	RT (min)
225		8-cloro-3-(3-metilbutil)-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,6	458	3,21
226		8-cloro-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,1	498	3,07
227		8-cloro-3-[2-(feniloxi)etil]-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,7	508	3,11
228		8-cloro-3-[3-(metiloxi)propil]-1-{4-[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,0	460	2,65

Los siguientes compuestos **(Tabla 19)** se prepararon por un método análogo a aquel del **Ejemplo 221,** a partir de 8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y el agente alquilizante apropiado.

Tabla 19



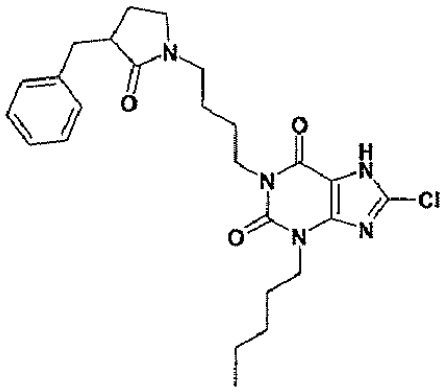
Ej	R =	Nombre	Rendimiento (mg)	m/z	RT (min)
229		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,7	437	2,92
230		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,4	451	3,06

Ej	R =	Nombre	Rendimiento (mg)	m/z	RT (min)
231		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,2	465	3,22
232		8-cloro-1-(3-{3-[{2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,6	493	3,54
233		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(2-hidroxietil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,7	467	2,72
234		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(3-hidroxipropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,0	481	2,77
235		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(4-hidroxibutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,4	495	2,80
236		8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,8	477	3,30
237		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(2-metilpropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3,5	479	3,36
238		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(3-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3,1	493	3,53
239		8-cloro-3-(ciclobutilmetil)-1-(3-{3-[{2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,2	491	3,45

Ej	R =	Nombre	Rendimiento (mg)	m/z	RT (min)
240		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3,0	533	3,39
241		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,7	519	3,34
242		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-[2-(feniloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,6	543	3,44
243		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-[2-(etiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,8	495	3,11
244		8-cloro-1-(3-{3-[{2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,6	481	2,98
245		8-cloro-1-(3-{3-[(2,4-difluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-[3-(metiloxi)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	2,1	495	3,04

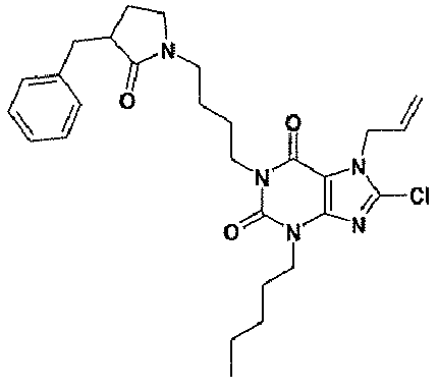
Ejemplo 246: 8-Cloro-1-{4-[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-1-{4-[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



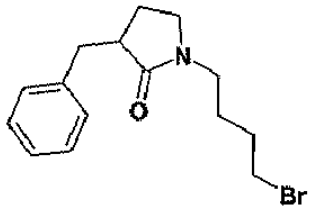
Se desgaseó una disolución de 8-cloro-1-{4-[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]butil}-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,35 g, 0,67 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,082 g, 0,07 mmol) y morfolina (0,6 ml, 6,7 mmol) en THF (10 ml) (evacuación secuencial seguida de adición de nitrógeno x 3), luego se agitó durante 4 h. La disolución se cargó luego a un SPE de aminopropilo (5 g) y se eluyó primero con MeOH, luego 5% AcOH/MeOH para proveer el compuesto del título que contenía una pequeña impureza. La purificación adicional sobre sílice (SPE 10 g, elución en gradiente éter/acetato de etilo 1:0 a 0:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite claro (0,1 g, 31%). LC/MS: m/z 486 $[MH]^+$

b) 8-Cloro-1-{4-[2-oxo-3-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]butil}-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se preparó con 8-cloro-1-(2-hidroxi-6-fenilhexil)-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona usando 1-(4-bromobutil)-3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona como el agente alquilizante, carbonato de potasio como base y calentamiento a 50°C durante 18 h. Rendimiento 86%. LC/MS: m/z 526 $[MH]^+$

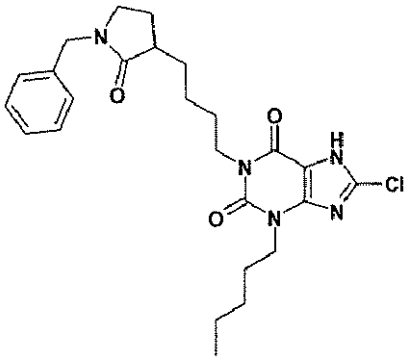
c) 1-(4-bromobutil)-3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona



A una disolución de 3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (0,23 g, 1,3 mmol) y 1,4-dibromobutano (0,57 g, 4,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió t-butóxido de sodio (0,151 g, 1,6 mmol) y la disolución se agitó durante 18 h. La disolución se concentró y los residuos se cromatografiaron sobre sílice (20g SPE, eluyendo primero con ciclohexano, luego con DCM) para proveer el compuesto del título como un aceite incoloro que contenía un rastro de DMF (0,25 g, 61%). LC/MS: m/z 311 $[MH]^+$

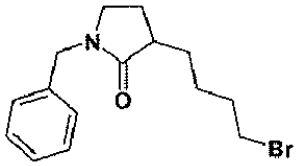
Ejemplo 247: 8-Cloro-1-{4-[2-oxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

a) 8-Cloro-1-{4-[2-oxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



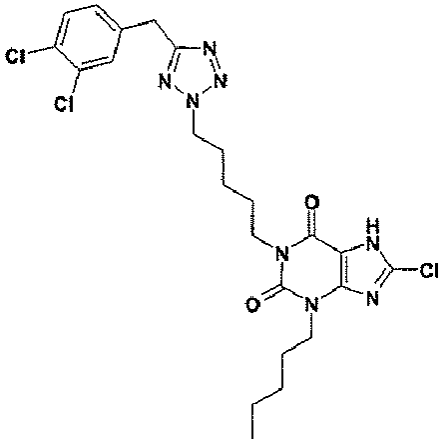
A una disolución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,086 g, 0,29 mmol) y 3-(4-bromobutil)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (0,17 g, 0,55 mmol, mezcla 1:1 con 2-(fenilmetil)-2-azaspiro[4.4]nonan-1-ona) en THF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,08 g, 0,58 mmol) y la mezcla se calentó y agitó a 50°C durante 18 h. La disolución se dejó enfriar, luego se desgaseó (evacuación secuencial seguida de adición de nitrógeno x 3), se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,09 g, 0,077 mmol) seguido de morfolina (0,2 ml, 2,2 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución se separó entre acetato de etilo y HCl diluido, y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación de los residuos, usando un SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo primero con MeOH, luego con 5% AcOH/MeOH, produjo el compuesto del título como un aceite amarillo que se cristalizó en reposo bajo éter (0,031 g, 22%). LC/MS: m/z 486 $[MH]^+$

b) 3-(4-Bromobutil)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona



A una disolución de 1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (0,47 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió hexametildisililazina de litio (2,8 ml, 2,7 mmol, disolución 1M) durante 5 min. Después de 15 min, se añadió 1,4-dibromobutano (0,32 ml, 2,7 mmol) y la disolución se dejó hasta lograr la temperatura ambiente en 2 h, luego se agitó durante otras 18 h. La disolución se separó entre acetato de etilo y agua, y los orgánicos se aislaron, secaron y concentraron. La cromatografía sobre sílice (20 g SPE), eluyendo con ciclohexano, luego con DCM y finalmente con éter, proporcionó un aceite claro que fue una mezcla 1:1 del compuesto del título y 2-(fenilmetil)-2-azaspiro[4.4]nonan-1-ona (0,17 g). Esto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC/MS: m/z 310, 312 $[MH]^+$

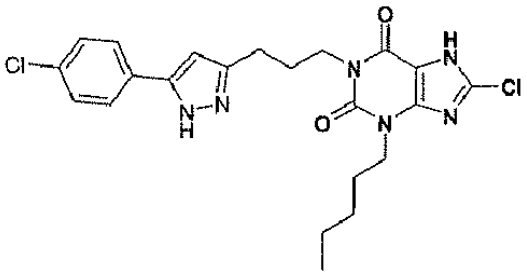
Ejemplo Comparativo C: 8-Cloro-1-(5-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}pentil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A una disolución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,18 g, 0,61 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 5-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}-1-pentanol (0,191 g, 0,61 mmol; preparado en un modo similar al Ejemplo 35), trifenilfosfina (0,36 g, 1,3 mmol) y finalmente dibencilazodicarboxilato (0,40 g, 1,3 mmol). La disolución se agitó durante 18 h después de lo cual se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 g, 0,137 mmol) seguido de morfolina (0,75 ml, 8,3 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La disolución se cargó en un SPE

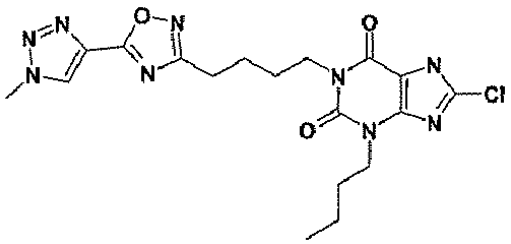
de aminopropilo (5 g) y se eluyó con MeOH, luego 5% AcOH/MeOH para producir el compuesto del título que contenía impurezas menores. La cromatografía adicional, (SPE de sílice, 20 g) eluyendo con éter, produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0,061 g, 18%). LC/MS: m/z 553 $[MH]^+$

Ejemplo 248: 8-Cloro-1-{3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]propil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se preparó como para 8-cloro-1-(5-{5-[(3,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}pentil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Ejemplo Comparativo C), usando 3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]-1-propanol. El material del producto final se lavó con éter para producir el compuesto del título como un sólido crema (30%). LC/MS: m/z 475 $[MH]^+$

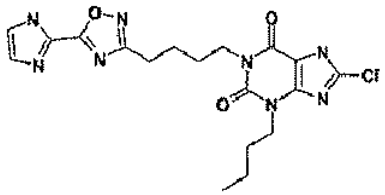
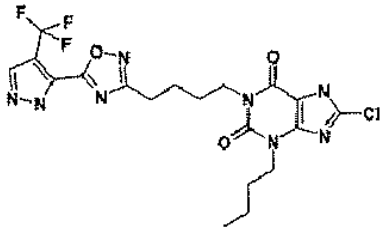
Ejemplo 249: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución del ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (18 mg, 0,14 mmol) en DMF (0,5 ml) con CDI (23 mg, 0,14 mmol) a TA durante 1 h. Se añadió una disolución de (1Z)-5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (50 mg, 0,14 mmol) en DMSO (0,4 ml) a la mezcla, luego se calentó hasta 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg). LC/MS: m/z 448 $[MH]^+$ RT 2,86 min.

Los siguientes compuestos **(Tabla 20)** se prepararon usando un método análogo a aquel del **Ejemplo 249,** usando el ácido carboxílico apropiado.

Tabla 20

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
250		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1H-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16	m/z 433 $[MH]^+$ RT 2,79 min
251		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19	m/z 501 $[MH]^+$ RT 3,28 min

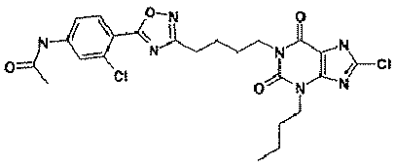
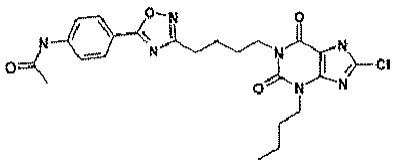
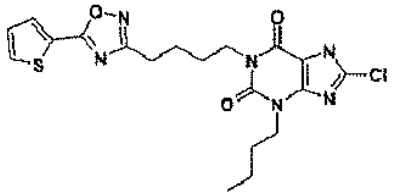
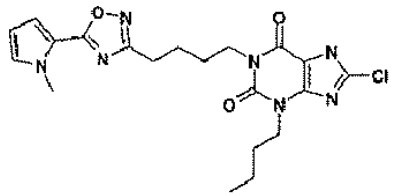
Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
252		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-cloro-3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	26	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,59 min
253		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-metil-5-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25	m/z 448 $[MH]^+$ RT 3,21 min
254		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16	m/z 447 $[MH]^+$ RT 2,74 min
255		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	9	m/z 447 $[MH]^+$ RT 2,91 min
256		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	10	m/z 434 $[MH]^+$ RT 2,73 min
257		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-isotiazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17	m/z 450 $[MH]^+$ RT 3,34 min
258		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	26	m/z 433 $[MH]^+$ RT 3,27 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
259		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-metil-2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,61 min
260		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-cloro-4-metil-2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	30	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,76 min
261		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25	m/z 448 $[MH]^+$ RT 3,13 min
262		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23	m/z 434 $[MH]^+$ RT 3,20 min
263		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-cloro-2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27	m/z 467 $[MH]^+$ RT 3,51 min
264		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[5-(trifluorometil)-2-furanil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27	m/z 501 $[MH]^+$ RT 3,61 min
265		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-metil-2-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,43 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
266		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,02 min
267		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8	m/z 447 $[MH]^+$ RT 2,99 min
268		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19	m/z 449 $[MH]^+$ RT 3,43 min
269		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	26	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,03 min
270		3-butil-8-cloro1-{4-[5-(3-metil-2-tienil}-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,62 min
271		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1H-pirrol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	13	m/z 432 $[MH]^+$ RT 3,26 min
272		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-metil-3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,64 min

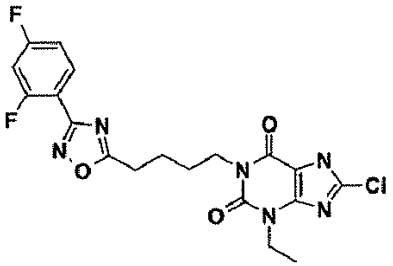
Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
273		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	24	m/z 464 $[MH]^+$ RT 3,26 min
274		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	m/z 433 $[MH]^+$ RT 3,00 min
275		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-etil-5-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	m/z 462 $[MH]^+$ RT 3,43 min
276		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-etil-3-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23	m/z 462 $[MH]^+$ RT 3,46 min
277		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1,3-tiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	m/z 450 $[MH]^+$ RT 3,13 min
278		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1H-indazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	24	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,50 min
279		1-{4-[5-(1-benzofuran-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	6	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,72min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
280		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	13	m/z 448 $[MH]^+$ RT 3,30 min
281		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	m/z 464 $[MH]^+$ RT 3,14 min
282		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,40 min
283		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	24	m/z 451 $[MH]^+$ RT 3,27 min
284		3-butil-8-cloro-1-(4-[5-(3-furanil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21	m/z 433 $[MH]^+$ RT 3,29 min
285		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,22 min
286		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1,3-tiazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20	m/z 450 $[MH]^+$ RT 3,06 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
287		N-(4-{3-[4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-clorofenil)acetamida	23	m/z 534 $[MH]^+$ RT 3,44 min
288		N-(4-{3-[4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}fenil)acetamida	16	m/z 500 $[MH]^+$ RT 3,23 min
289		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27	m/z 449 $[MH]^+$ RT 3,45 min
290		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15	m/z 446 $[MH]^+$ RT 3,45 min

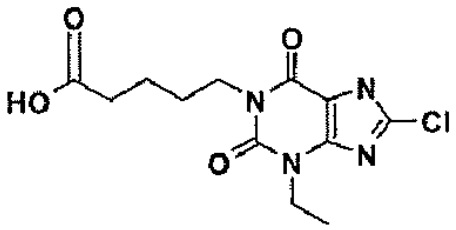
Ejemplo 291: 8-Cloro-1-{4-[3-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2.6-diona

a)8-Cloro-1-{4-[3-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



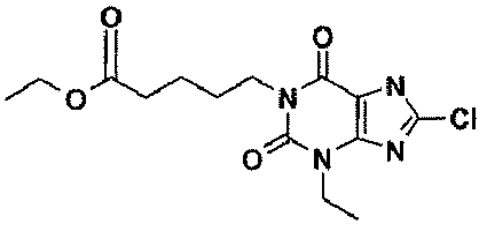
Se trató una disolución de ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico (0,05 g, 0,16 mmol) en DMSO (1 ml) con CDI (0,029 g, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se trató con 2,4-difluorobenzamidoxima (0,03 g, 0,18 mmol) y luego se calentó hasta 120°C durante 30 min. El producto se purificó de la mezcla bruta usando MDAP. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron usando una corriente de nitrógeno y la goma incolora resultante se trituró en éter y se secó para revelar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 70%). LC/MS: m/z 451 $[MH]^+$, RT 2,23 min.

b) ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico



Se trató una disolución de etil 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato (2,3 g, 6,7 mmol) en metanol (75 ml) con agua (3 ml) e hidróxido de litio (0,481 g, 20,1 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 17 h. La mezcla se evaporó hasta secarse y el residuo se trató con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Las 2 fases se separaron y la fase acuosa se ajustó hasta pH5 usando ácido clorhídrico 2M acuoso. El producto precipitado se filtró y se secó para producir ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico como un sólido blanco (1,99 g, 95%). LC/MS: m/z 315 $[MH]^+$, RT 2,34 min.

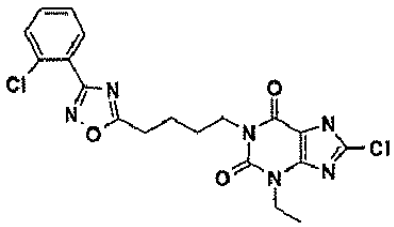
c) Etil 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato

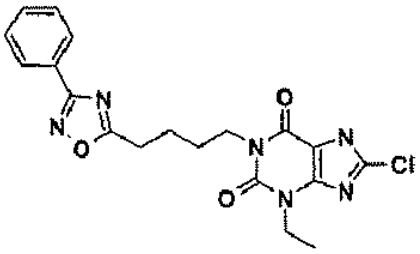
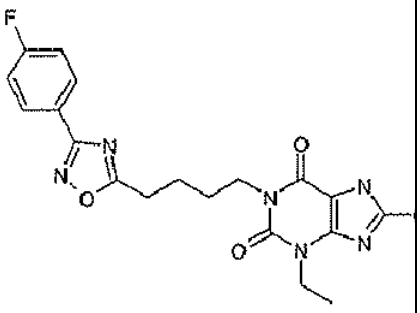
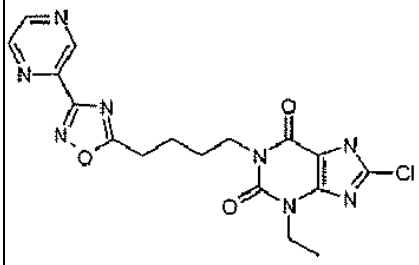
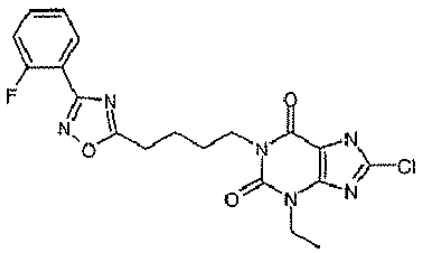


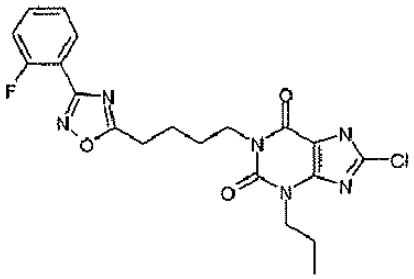
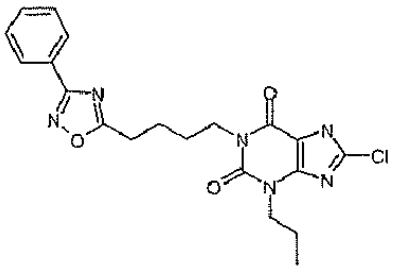
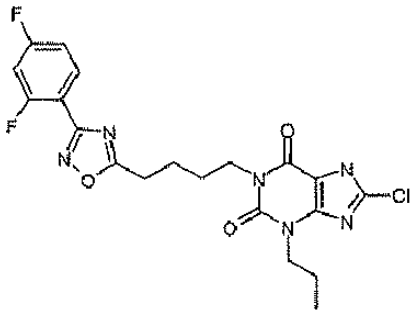
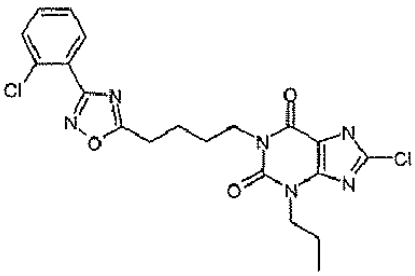
Se trató una disolución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-etil(-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3 g, 11,8 mmol) en DMF (40 ml) con carbonato de potasio (1,9 g, 14,1 mmol) y etil 5-bromopentanoato (2,24 ml, 14,1 mmol), la mezcla se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 5 h y luego se enfrió. La mezcla se desgaseó por aplicación repetida de vacío seguida de rellenado con gas nitrógeno y luego se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (136 g, 1,1 mmol) y morfolina (10,3 ml, 118 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h y luego se evaporó hasta secarse. El residuo se dividió entre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase acuosa se re-extrajo con 100 ml de acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para revelar el compuesto etil 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoato como un sólido blanco (2,3 g, 57%). LC/MS; m/z 343 $[MH]^+$, RT 2,73 min.

Los siguientes compuestos **(Tabla 21)** se prepararon por un método análogo a aquel del **Ejemplo 291.**

Tabla 21

Ej	Estructura	Precursor	Rendimiento (mg)	LC/MS
292	 8-cloro-1-{4-[3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	33	m/z 449 $[MH]^+$ RT 3,27 min

Ej	Estructura	Precursor	Rendimiento (mg)	LC/MS
293	 8-cloro-1-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil]-3-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	32	m/z 415 $[MH]^+$ RT 3,22 min
294	 8-cloro-3-etil-1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	31	m/z 433 $[MH]^+$ RT 3,26 min
295	 8-cloro-3-etil-1-{4-[3-(2-pirazinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	2	m/z 417 $[MH]^+$ RT 2,54 min
296	 8-cloro-3-etil-1-{4-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-etil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	38	m/z 433 $[MH]^+$ RT 3,12 min

Ej	Estructura	Precursor	Rendimiento (mg)	LC/MS
297	 8-cloro-1-{4-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-propil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	29	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,28 min
298	 8-cloro-1-[4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)butil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-propil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	11	m/z 429 $[MH]^+$ RT 3,35 min
299	 8-cloro-1-{4-[3-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-propil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	32	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,40 min
300	 8-cloro-1-{4-[3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-propil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	25	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,40 min

Ej	Estructura	Precursor	Rendimiento (mg)	LC/MS
301	8-cloro-1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-propil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	26	m/z 447 $[MH]^+$ RT 3,44 min
302	8-cloro-3-propil-1-{4-[3-(2-pirazinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	ácido 5-(8-cloro-3-propil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanoico	25	m/z 431 $[MH]^+$ RT 3,09 min

Los siguientes compuestos **(Tabla 22)** se prepararon usando un método análogo a aquel del **Ejemplo 127,** usando el ácido apropiado.

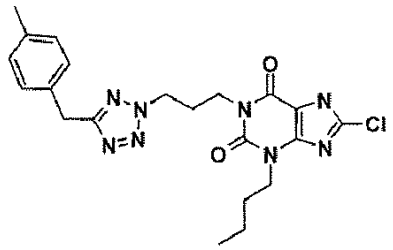
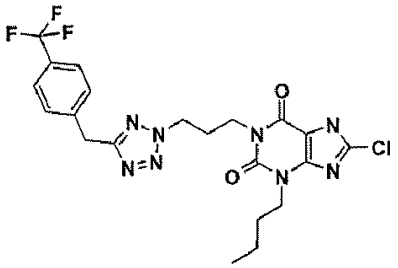
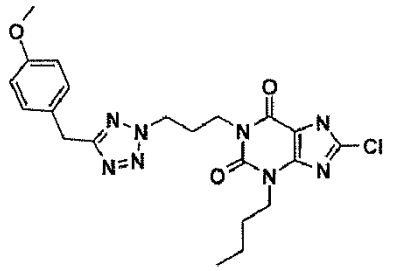
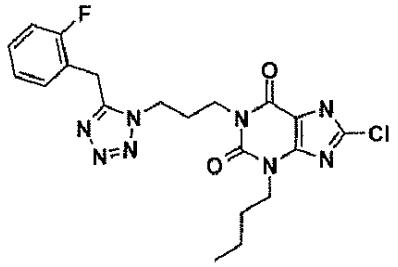
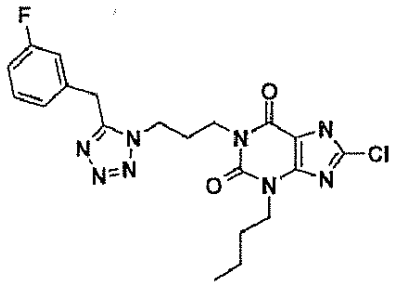
Tabla 22

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
303		8-cloro-3-pentil-1-{4-[5-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8,0	m/z 458 $[MH]^+$ RT 3,25 min
304		8-cloro-1-{4-[5-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	9,1	m/z 475 $[MH]^+$ RT 3,73 min
305		8-cloro-1-{4-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16,1	m/z 475 $[MH]^+$ RT 3,69 min
306		8-cloro-1-{4-[5-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	22,9	m/z 471 $[MH]^+$ RT 3,82 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
307		8-cloro-1-{4-[5-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,0	m/z 471 $[MH]^+$ RT 3,81 min
308		8-cloro-1-{4-[5-{4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25,0	m/z 471 $[MH]^+$ RT 3,80 min
309		8-cloro-1-{4-[5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16,6	m/z 491 $[MH]^+$ RT 3,89 min
310		8-cloro-1-{4-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,8	m/z 491 $[MH]^+$ RT 3,91 min
311		8-cloro-1-(4-{5-[3-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23,0	m/z 487 $[MH]^+$ RT 3,71 min
312		8-cloro-1-(4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,8	m/z 487 $[MH]^+$ RT 3,67 min
313		8-cloro-3-pentil-1-{4-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,0	m/z 471 $[MH]^+$ RT 3,55 min
314		8-cloro-3-pentil-1-(4-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29,3	m/z 525 $[MH]^+$ RT 3,62 min
315		8-cloro-3-pentil-1-{4-[5-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8,2	m/z 458 $[MH]^+$ RT 3,23 min

Los siguientes compuestos **(Tabla 23)** se prepararon usando un método análogo a aquel del **Ejemplo 19,** usando el tetrazol apropiado y 3-[3-alquil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato. Se empleó MDAP para purificar adicionalmente aquellos compuestos insuficientemente puros tras la cromatografía de fase normal.

Tabla 23

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
316		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-metilfenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	35,1	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,40 min
317		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	43,6	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,52 min
318		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	38,2	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,24 min
319		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	13,7	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,07 min
320		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-fluorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,0	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,10 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
321		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,7	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,10 min
322		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-clorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8,4	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,17 min
323		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-clorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16,4	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,23 min
324		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-clorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,0	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,24 min
325		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2-metilfenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,1	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,15 min
326		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3-metilfenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,6	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,18 min

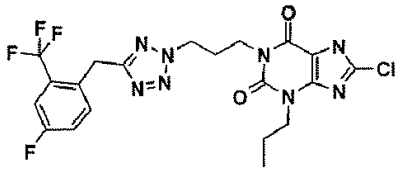
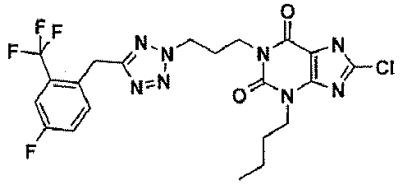
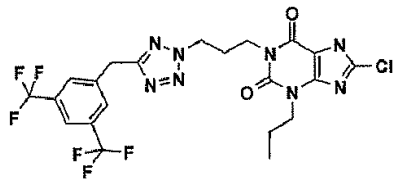
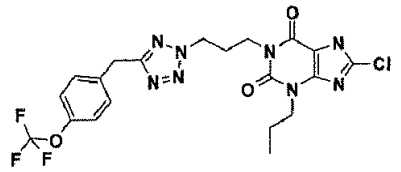
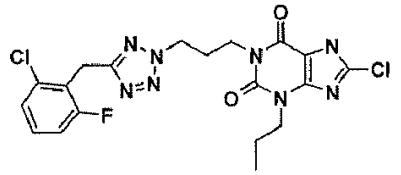
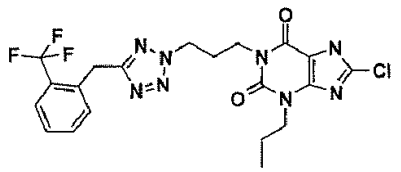
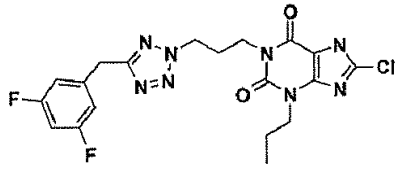
Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
327		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(4-metilfenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16,3	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,19 min
328		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-tetrazol-1-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,7	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,31 min
329		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-tetrazol-1-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,6	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,33 min
330		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-(metiloxi)fenil]metil}-1H-tetrazol-1-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	16,3	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,10 min
331		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-tetrazol-1-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20,8	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,05 min
332		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(2-tienilmetil)-1H-tetrazol-1-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	11,8	m/z 448 $[MH]^+$ RT 3,02 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
333		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(2,6-diclorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,4	m/z 512 $[MH]^+$ RT 3,27 min
334		8-cloro-3-propil-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,5	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,38 min
335		8-cloro-1-(3-{5-[(2-clorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,6	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,00 min
336		8-cloro-1-(3-{5-[(3-clorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,1	m/z 463 $[MH]^+$ RT 3,06 min
337		8-cloro-1-(3-{5-[(2-metilfenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,2	m/z 443 $[MH]^+$ RT 2,97 min
338		8-cloro-1-(3-{5-[(3-metilfenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5,7	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,01 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
339		8-cloro-1-(3-{5-[(4-metilfenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5,5	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,01 min
340		8-cloro-3-propil-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-tetrazol)-1-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3,3	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,16 min
341		8-cloro-1-(3-{5-[(2-metilfenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	24,1	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,20 min
342		8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-1H-tetrazol-1-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,3	m/z 447 $[MH]^+$ RT 2,89 min
343		8-cloro-3-propil-1-{3-[5-(2-tienilmetil)-1H-tetrazol-1-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5,2	m/z 435 $[MH]^+$ RT 2,83 min
344		8-cloro-1-[3-(5-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-tetrazol-1-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,2	m/z 459 $[MH]^+$ RT 2,87 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
345		8-cloro-1-[3-(5-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,7	m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,07 min
346		8-cloro-1-[3-(5-{[2-(metiloxi)fenil]metil}-1H-tetrazol-1-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	1,9	m/z 459 $[MH]^+$ RT 2,92 min
347		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	24,5	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,22 min
348		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25,3	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,51 min
349		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	11,5	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,56 min
350		3-butil-8-cloro-1-(3-{5-[(3,4,5-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,4	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,45 min
351		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27,2	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,55 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
352		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	19,8	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,56 min
353		1-[3-(5-{[2,4-bis (trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,6	m/z 579 $[MH]^+$ RT 3,72 min
354		1-[3-(5-{[2,5-bis (trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	50,3	m/z 579 $[MH]^+$ RT 3,65 min
355		8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	25,0	m/z 583 $[MH]^+$ RT 3,50 min
356		8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	23,0	m/z 531 $[MH]^+$ RT 3,16 min
357		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-[3-(5-{[4-fluoro-2-{trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	13,1	m/z 545 $[MH]^+$ RT 3,30 min
358		8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	36,3	m/z 569 $[MH]^+$ RT 3,46 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
359		8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	32,0	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,37 min
360		3-butil-8-cloro-1-[3-(5-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	30,3	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,53 min
361		1-[3-(5-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-8-cloro-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	22,9	m/z 565 $[MH]^+$ RT 3,54 min
362		8-cloro-3-propil-1-{3-[5-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,6	m/z 513 $[MH]^+$ RT 3,42 min
363		8-cloro-1-(3-{5-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,4	m/z 481 $[MH]^+$ RT 3,20 min
364		8-cloro-3-propil-1-[3-(5-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,7	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,26 min
365		8-cloro-1-(3-{5-[(3,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,6	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,16 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
366		8-cloro-3-propil-1-{3-[5-({2-[{trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	22,3	m/z 513 $[MH]^+$ RT 3,27 min
367		8-cloro-1-[3-(5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	9,7	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,40 min
368		8-cloro-1-[3-(5-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	26,8	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,26 min
369		8-cloro-1-[3-(5-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20,7	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,31 min
370		8-cloro-3-propil-1-(3-{5-[(3,4,5-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	10,2	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,23 min
371		8-cloro-3-propil-1-{3-[5-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	9,8	m/z 513 $[MH]^+$ RT 3,35 min
372		8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-diclorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27,6	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,40 min
373		8-cloro-1-[3-(5-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,6	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,23 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
374		1-[3-(5-{[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-8-cloro-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,0	m/z 565 $[MH]^+$ RT 3,40 min
375		1-[3-(5-{[2,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-8-cloro-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	9,7	m/z 565 $[MH]^+$ RT 3,50 min
376		1-[3-(5-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	28,1	m/z 579 $[MH]^+$ RT 3,68 min
377		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	32,1	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,57 min
378		8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,0	m/z 463 $[MH]^+$ RT 2,89 min
379		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,6	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,03 min
380		8-cloro-1-(3-{5-[(4-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,8	m/z 501 $[MH]^+$ RT 3,21 min

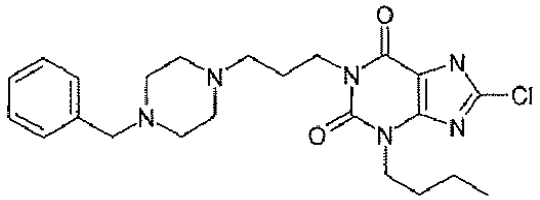
Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
381		8-cloro-3-[2-(metiloxi)etil]-1-[3-(5-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,2	m/z 513 $[MH]^+$ RT 3,10 min
382		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-[3-(5-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	20,8	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,18 min
383		8-cloro-1-[3-(5-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	35,8	m/z 551 $[MH]^+$ RT 3,35 min
384		8-cloro-3-[2-(metiloxi)etil]-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,3	m/z 513 $[MH]^+$ RT 3,14 min
385		8-cloro-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29,4	m/z 551 $[MH]^+$ RT 3,42 min
386		8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,8	m/z 481 $[MH]^+$ RT 2,96 min
387		8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(etiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,4	m/z 495 $[MH]^+$ RT 2,86 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
388		8-cloro-1-(3-{5-[(2,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	29,9	m/z 519 $[MH]^+$ RT 3,19 min
389		8-cloro-3-[2-(metiloxi)etil]-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	21,3	m/z 499 $[MH]^+$ RT 2,93 min
390		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,5	m/z 513 $[MH]^+$ RT 2,93 min
391		8-cloro-1-(3-{5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	32,3	m/z 537 $[MH]^+$ RT 3,29 min
392		8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,5	m/z 481 $[MH]^+$ RT 2,97 min
393		8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(etiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	7,2	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,06 min
394		8-cloro-1-(3-{5-[(3,4-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	27,8	m/z 519 $[MH]^+$ RT 3,27 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
395		8-cloro-1-(3-{5-[(2,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,1	m/z 481 $[MH]^+$ RT 2,89 min
396		8-cloro-1-(3-{5-[(2,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(etiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	13,5	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,05 min
397		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-[3-(5-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,6	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,26 min
398		8-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	12,1	m/z 565 $[MH]^+$ RT 3,51 min
399		8-cloro-3-[2-(metiloxi)etil]-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	17,3	m/z 513 $[MH]^+$ RT 3,17 min
400		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	15,2	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,30 min
401		8-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-1-[3-(5-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	5,8	m/z 565 $[MH]^+$ RT 3,46 min

Ej	Estructura	Nombre	Rendimiento (mg)	LC/MS
402		8-cloro-1-(3-{5-[(2,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	14,7	m/z 533 $[MH]^+$ RT 3,34 min
403		8-cloro-1-[3-(5-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2H-tetrazol-2-il)propil]-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	26,1	m/z 551 $[MH]^+$ RT 3,46 min
404		8-cloro-1-(3-{5-[(2,5-difluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	18,0	m/z 519 $[MH]^+$ RT 3,29 min
405		8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-[2-(metiloxi)etil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	3,4	m/z 463 $[MH]^+$ RT 2,84 min
406		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	8,2	m/z 477 $[MH]^+$ RT 2,85 min
407		8-cloro-1-(3-{5-[(2-fluorofenil)metil]-2H-tetrazol-2-il}propil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	32,7	m/z 501 $[MH]^+$ RT 3,25 min

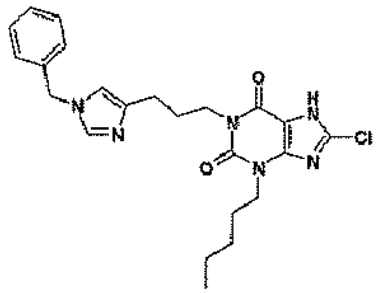
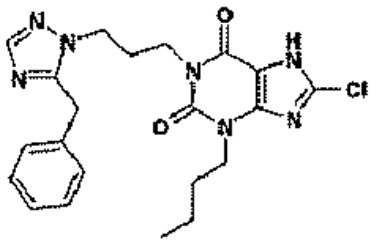
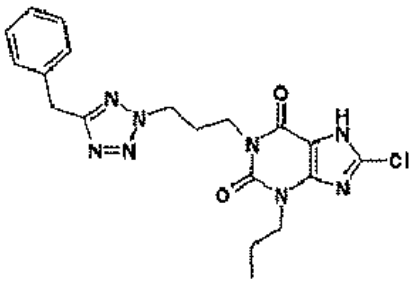
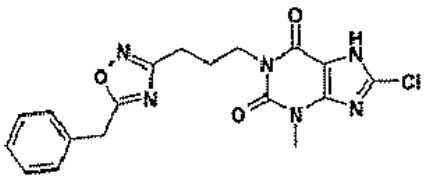
Ejemplo 408:3-Butil-8-cloro-1-{3-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se trató una disolución de 3-[3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]propil metansulfonato (0,08 g, 0,19 mmol) en DMF (5 ml) con carbonato de potasio (0,08 g, 0,6 mmol) y 1-bencilpiperazina (0,04 g, 0,23 mmol) y luego se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se evaporó hasta secarse y se dividió entre 10 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase orgánica se evaporó hasta secarse y el residuo se disolvió en THF anhidro (5 ml). La disolución se desgaseó cautelosamente por aplicación repetida de vacío a la mezcla de reacción y relleno subsiguiente con gas nitrógeno, y luego se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,010 g, 0,009 mmol) y morfolina (0,200 ml, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó y el residuo se absorbió en 5 ml de metanol y se añadió a un cartucho SPE de aminopropilo de 2g que luego se lavó con metanol, y el producto se eluyó usando una disolución al 3% de ácido acético en metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron hasta secarse. El producto luego se purificó por cromatografía flash usando una elución en gradiente de DCM 12% ácido acético a DCM /20% MeOH 12% ácido acético y el producto final se liofilizó a partir de 1,4-dioxano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,021 g, 24%). LC/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 2,37 min.

Los siguientes compuestos (**Tabla 24**) se prepararon por la metodología general apropiada anteriormente descrita.

Tabla 24

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
409		8-cloro-3-pentil-1-{3-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 455 $[MH]^+$ RT 2,61 min
410		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 442 $[MH]^+$ RT 2,94 min
411		8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-2H-tetrazol-2-il]propil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 429 $[MH]^+$ RT 3,14 min
412		8-cloro-3-metil-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 401 $[MH]^+$ RT 2,88 min

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
413		8-cloro-3-metil-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 401 $[MH]^+$ RT 2,89 min
414		8-cloro-3-etil-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 415 $[MH]^+$ RT 2,97 min
415		8-cloro-3-pentil-1-[3-(3-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 515 $[MH]^+$ RT 3,43 min
416		8-cloro-1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 475 $[MH]^+$ RT 3,71 min
417		8-cloro-3-pentil-1-(4-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 525 $[MH]^+$ RT 3,92 min
418		8-cloro-1-(4-{3-[4-(dimetilamino)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}butil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 500 $[MH]^+$ RT 3,73min
419		8-cloro-1-{4-[3-(5-cloro-2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,88 min
420		8-cloro-3-pentil-1-[3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,51 min

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
421		8-cloro-1-{4-[3-(3,4-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 525 $[MH]^+$ RT 4,12 min
422		8-cloro-3-pentil-1-{4-[3-(piridin-3-ilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 472 $[MH]^+$ RT 2,90 min
423		8-cloro-3-pentil-1-[3-(3-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 525 $[MH]^+$ RT 3,69 min
424		8-cloro-1-(3-{3-[(pentafluorofenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 547 $[MH]^+$ RT 3,66 min
425		1-{3-[3-(1-benzotien-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 499 $[MH]^+$ RT 3,77 min
426		8-cloro-1-{3-[3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,62 min
427		8-cloro-1-{3-[3-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 387 $[MH]^+$ RT 2,63 min

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
428		8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 387 $[MH]^+$ RT 2,65min
429		8-cloro-3-pentil-1-{4-[5-(1H-tetrazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 449 $[MH]^+$ RT 4,03 min
430		3-butil-8-cloro-1-{3-[5-(fenilmetil)-1H-tetrazol-1-il]propil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,11 min
431		8-cloro-1-{4-[5-(2-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,84 min
432		8-cloro-1-{4-[5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 507 $[MH]^+$ RT 3,74m in
433		8-cloro-1-{4-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 464 $[MH]^+$ RT 3,30 min
434		8-cloro-1-{4-[5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 465 $[MH]^+$ RT 3,48 min

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
435		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,49 min
436		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 529 $[MH]^+$ RT 3,71 min
437		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,64 min
438		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,49 min
439		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-{2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,53 min
440		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 475 $[MH]^+$ RT 3,51 min
441		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,50 min

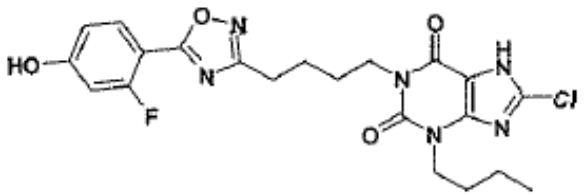
Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
442		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3,5-diclorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 511 $[MH]^+$ RT 3,92 min
443		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(6-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 458 $[MH]^+$ RT 3,12 min
444		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[2-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 491 $[MH]^+$ RT 3,51 min
445		3-butil-8-cloro-1-{4-[2,4-dioxo-5-(fenilmetil)-1,3-tiazolidin-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 504 $[MH]^+$ RT 3,36 min
446		3-butil-8-cloro-1-[4-(3,5-dioxo-1-fenil-1,2,4-triazolidin-4-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 474 $[MH]^+$ RT 2,91 min
447		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 460 $[MH]^+$ RT 2,86 min
448		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(6-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 462 $[MH]^+$ RT 3,23 min

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
449		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 495 $[MH]^+$ RT 3,69 min
450		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,67 min
451		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 527 $[MH]^+$ RT 3,92 min
452		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 489 $[MH]^+$ RT 3,27 min
453		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 493 $[MH]^+$ RT 3,61 min
454		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 482 $[MH]^+$ RT 3,55 min
455		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,67 min

Ej	Estructura	Nombre	LC/MS
456		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,51 min
457		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,54 min
458		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 445 $[MH]^+$ RT 2,96 min
459		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 460 $[MH]^+$ RT 2,78 min
460		1-{4-[5-(1H-bencimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3-butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 483 $[MH]^+$ RT 3,22 min
461		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,58 min
462		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 445 $[MH]^+$ RT 2,84 min

Ejemplo 463: 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

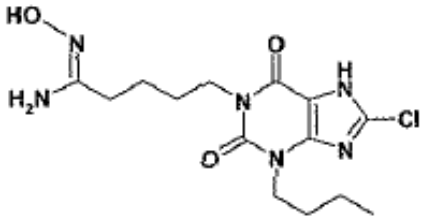
a) 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se añadió CDI (45 mg, 0,28 mmol) en DMSO anhidro (0,5 ml) a ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (40 mg, 0,25 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se añadió 5-(3-butil-8-cloro-2,6 dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida (100 mg, 0,28 mmol) en DMSO (0,4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 18 h. La purificación por MDAP produjo el compuesto del título como un sólido (38 mg, 28%). LC/MS: m/z 477 $[MH]^+$, RT 3,39 min.

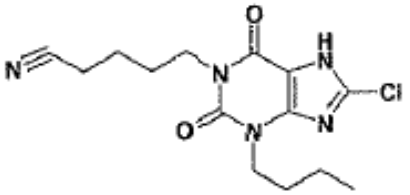
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,87 (t, 3H, J = 7Hz), 1,27 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 6H), 2,77 (t, 2H, J = 7Hz), 3,90 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 7,91 (t, 1H, J = 9Hz), 11,01 (s, 1H), 14,45 (br s,1H).

b) 5-(3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)-N-hidroxipentanimidamida



Se disolvió 5-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanonitrilo (8,5 g, 26 mmol) en EtOH (100 ml). Se añadió hidroxilamina (50% en agua; 2,6 ml, 39 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 48 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo,* el sólido resultante se lavó con metanol y se secó para producir el compuesto del título como un sólido (5,9 g, 47%). LC/MS: m/z 357 $[MH]^+$, RT 2,17 min.

c) 5-(3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)pentanonitrilo

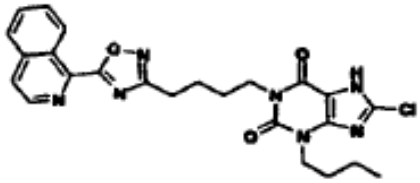
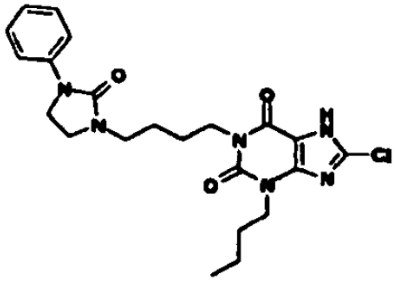
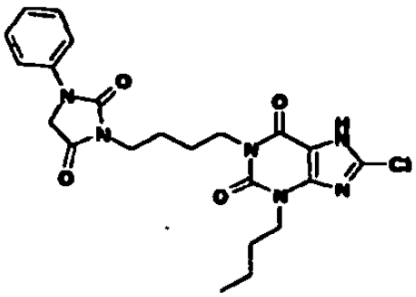
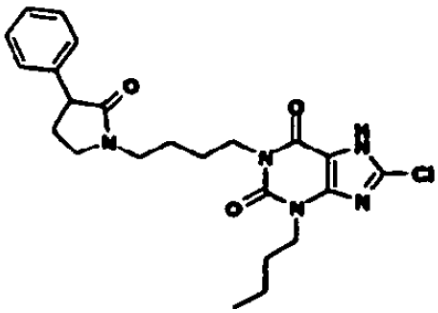
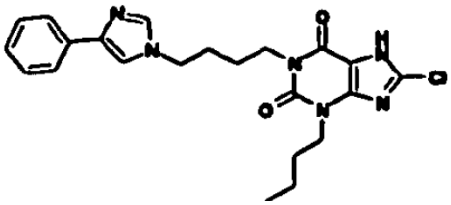
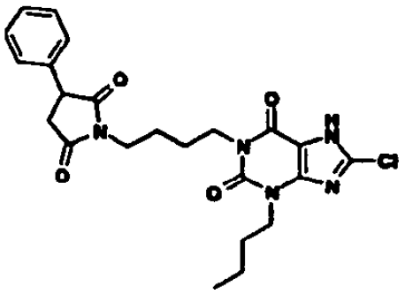


Se añadieron 5-bromopentanonitrilo (4,54 ml, 39 mmol) y carbonato de cesio (12,7 g) a una disolución de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (10 g, 35 mmol) en DMF (100 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 40°C durante toda la noche y se dejó enfriar.

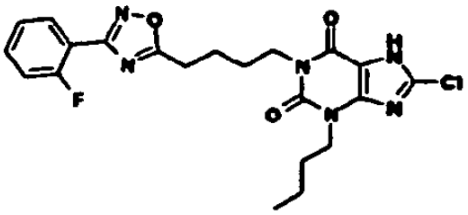
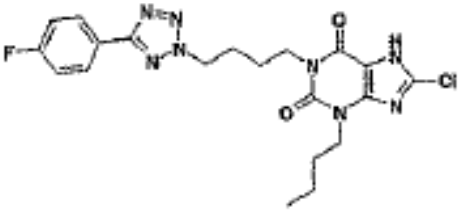
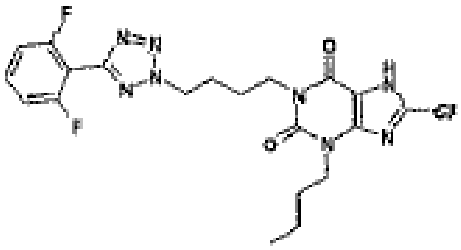
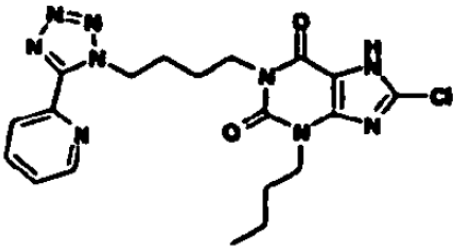
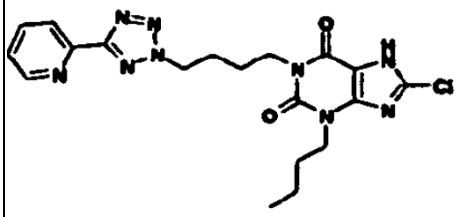
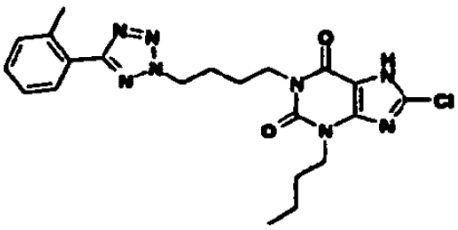
La mezcla luego se desgaseó por aplicación sucesiva y repetida de vació y luego presión de nitrógeno. La mezcla se trató luego con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,86 g, 2,5 mmol) y morfolina (30,8 ml, 350 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h y luego se dividió entre EtOAc y ácido clorhídrico acuoso 2M. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para producir un sólido que se lavó con éter, se filtró y se secó. El filtrado se concentró y se purificó en una columna de aminopropilo, eluyendo con MeOH seguido de 3% AcOH/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para producir un sólido que se combinó con el producto filtrado. El compuesto del título se obtuvo como un sólido (10,5 g, 93%). LC/MS: m/z 324 $[MH]^+$ RT 2,75 min.

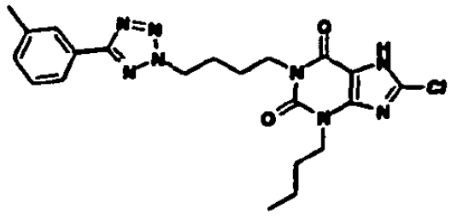
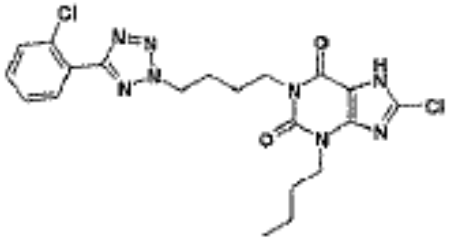
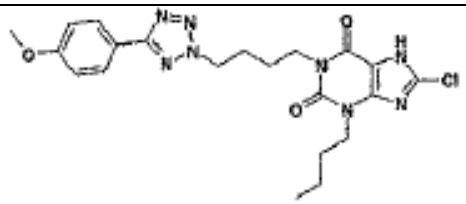
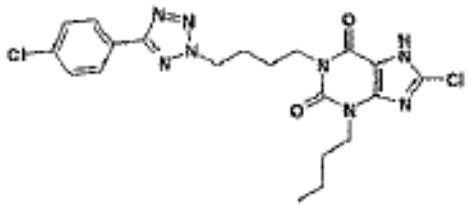
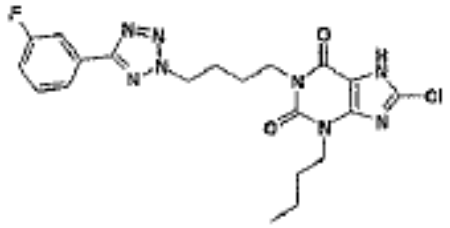
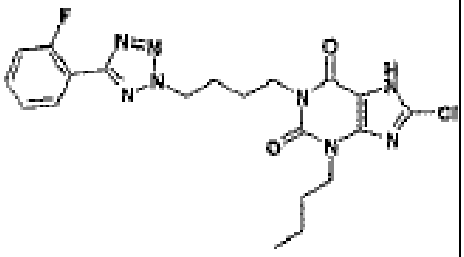
Los siguientes compuestos (Tabla 25) se prepararon usando un método análogo a aquel del Ejemplo 463, usando el ácido carboxílico apropiado.

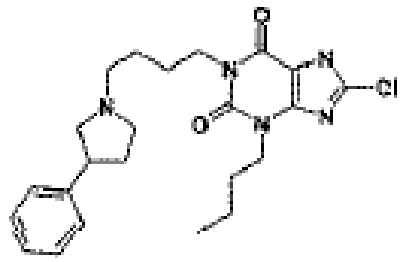
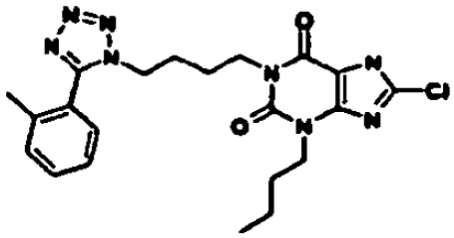
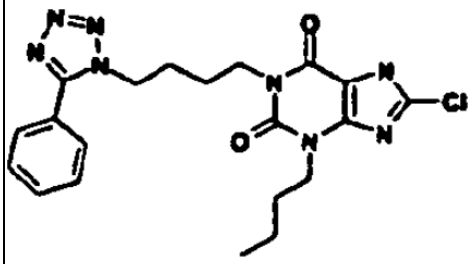
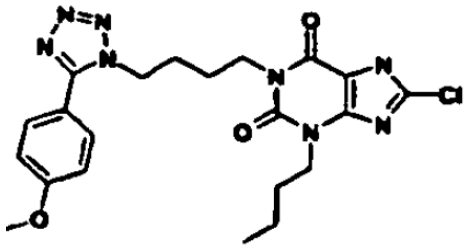
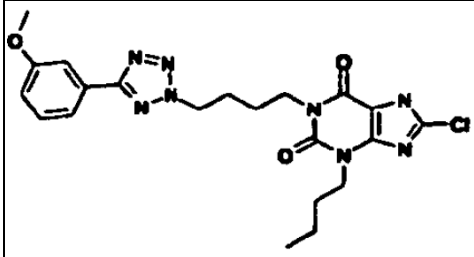
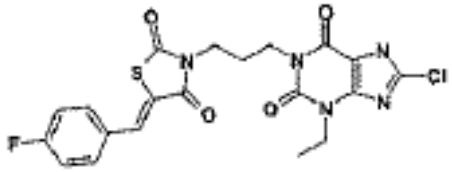
Tabla 25

464		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-isoquinolin-1-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 494 $[MH]^+$ RT 3,49 min
465		3-butil-8-cloro-1-[4-(2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,23 min
466		3-butil-8-cloro-1-[4-(2,5-dioxo-3-fenilimidazolidin-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,19 min
467		3-butil-8-cloro-1-[4-(2-oxo-3-fenilpirrolidin-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 458 $[MH]^+$ RT 3,12 min
468		3-butil-8-cloro-1-[4-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 441 $[MH]^+$ RT 2,60 min
469		3-butil-8-cloro-1-[4-(2,5-dioxo-3-fenilpirrolidin-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 472 $[MH]^+$ RT 3,20 min

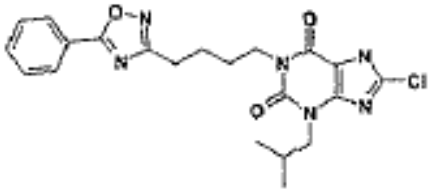
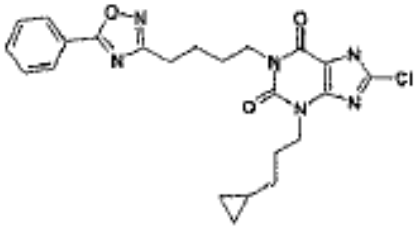
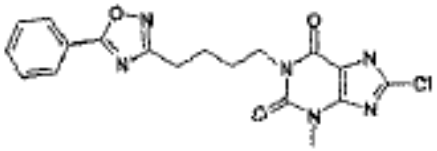
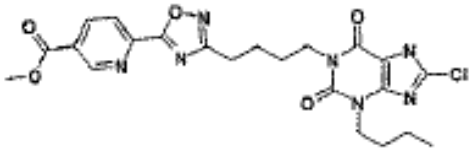
470		3-butil-8-cloro-1-[4-(4-fenilpiperidin-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 458 $[MH]^+$ RT 2,56 min
471		3-butil-8-cloro-1-[4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 459 $[MH]^+$ RT 2,49 min
472		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[2-fluoro-6-(metiloxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 491 $[MH]^+$ RT 3,33 min
473		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 525 $[MH]^+$ RT 4,18 min
474		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 442 $[MH]^+$ RT 3,46 min
475		3-butil-8-cloro-1-[4-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 442 $[MH]^+$ RT 3,48 min

476		3-butil-8-cloro-1-{4-[3-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,45 min
477		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,47 min
478		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2,6-difluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 479 $[MH]^+$ RT 3,32 min
479		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-piridin-2-il-1H-tetrazol-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 444 $[MH]^+$ RT 2,94 min
480		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-piridin-2-il-2H-tetrazol-2-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 444 $[MH]^+$ RT 3,07 min
481		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-metilfenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,54 min

482		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-{3-metilfenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,56 min
483		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-clorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,68 min
484		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-2H-tetrazol-2-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,40 min
485		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(4-clorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 477 $[MH]^+$ RT 3,68 min
486		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(3-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,51 min
487		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-fluorofenil)-2H-tetrazol-2-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,34 min

488		3-butil-8-cloro-1-[4-(3-fenil-1-pirrolidinil)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 444 $[MH]^+$ RT 2,51 min
489		3-butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-metilfenil)-1H-tetrazol-1-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 457 $[MH]^+$ RT 3,16 min
490		3-butil-8-cloro-1-[4-(5-fenil-1H-tetrazol-1-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,08 min
491		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-1H-tetrazol-1-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,10 min
492		3-butil-8-cloro-1-(4-{5-[3-(metiloxi)fenil]-2H-tetrazol-2-il}butil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,40 min
493		8-cloro-3-etil-1-(3-{(5Z)-5-[(4-fluorofenil)metiliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 478 $[MH]^+$ RT 3,31 min

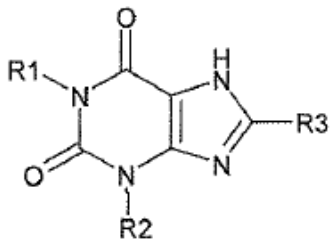
494		3-butil-8-cloro-1-(3-{(5Z)-5-[(4-fluorofenil)metiliden]-2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-3-il}propil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 506 $[MH]^+$ RT 3,63 min
495		8-cloro-3-(ciclopropilmetil)-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 441 $[MH]^+$ RT 3,38 min
496		8-cloro-3-(ciclobutilmetil)-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 455 $[MH]^+$ RT 3,53 min
497		8-cloro-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 497 $[MH]^+$ RT 3,46 min
498		8-cloro-3-(4-fluorobutil)-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 461 $[MH]^+$ RT 3,26 min
499		8-cloro-3-[2-(etiloxi)etil]-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 459 $[MH]^+$ RT 3,16 min

500		8-cloro-3-(2-metilpropil)-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 443 $[MH]^+$ RT 3,44 min
501		8-cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-1-[4-{5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 469 $[MH]^+$ RT 3,63 min
502		8-cloro-3-metil-1-[4-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)butil]-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona	m/z 401 $[MH]^+$ RT 2,98 min
503		metil 6-{3-[4-(3-butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)butil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-piridinacarboxilato	m/z 502 $[MH]^+$ RT 3,22 min

Los materiales de partida anteriormente expuestos se pueden comprar y/o elaborar de acuerdo con procedimientos disponibles en la bibliografía.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 representa -(alquileno)$_m$-X-(alquileno)$_n$-Y;

en la que m y n representan el número de átomos de carbono en la cadena de alquileno;

en la que X representa un grupo seleccionado entre heteroarilo y heterociclilo;

en la que Y representa un grupo seleccionado entre arilo, heteroarilo y O-arilo;

que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno, NH_2, -$(CH_2)_q$-$(O)_p$-$(CH_2)_q$-N(R^5)C(O)OR^8,-$(CH_2)_q$-N(R^5)C(O)R^8, -$(CH_2)_q$-$(O)_p$-$(CH_2)_q$-C(O)NR^5R^6,-$(CH_2)_q$-N(R^5)C(O)NR^5R^6, -$(CH_2)_q$-C(O)N($(CH_2)_m$OH)R^5,-$(CH_2)_q$-N(R^5)-S(O)$_2R^8$,-CH_2-S(O)$_2$NR^5R^6, -haloalquilo C_{1-6}, -OCF_3, -OCH(F)$_2$, -OCH_2F, -C(O)OR^5, -OR^5, -R^8CN, CN, -SO_2R^9, -$(CH_2)_n$heteroarilo, -$(CH_2)_n$heterociclilo, -$(CH_2)_n$cicloalquilo, -$(CH_2)_n$cicloalquenilo, -$(CH_2)_n$arilo;

R^2 representa alquilo C_{3-6};

R^3 representa halógeno;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4};

R^8 representa alquilo C_{1-4};

R^9 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_n$cicloalquilo, -$(CH_2)_n$cicloalquenilo, -$(CH_2)_n$ heterociclilo, -$(CH_2)_n$arilo, -$(CH_2)_n$heteroarilo y CN;

m representa un entero seleccionado entre 3 y 4;

n representa un entero seleccionado entre 0 y 1;

p representa un entero seleccionado entre 0 y 1; y

q representa un entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

donde el término “alquileno” tal como se emplea en la presente, se refiere a grupos enlazadores hidrocarbonados saturados, de cadena recta y ramificada saturados o insaturados o cíclicos;

donde el término “arilo” tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico C_{6-12} en el que al menos un anillo es aromático;

donde el término "cicloalquilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono;

donde el término "cicloalquenilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático insaturado de 3 a 8 átomos de carbono, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono;

donde el término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 8-10 miembros condensado, que contiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre y que contiene uno o más sustituyentes oxo opcionales en los átomos de carbono del anillo;

donde el término "heterociclilo", tal como se emplea en la presente, se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros o a un anillo bicíclico de 8-12 miembros condensado que puede ser saturado o parcialmente insaturado, que contiene 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre y contiene uno o más sustituyentes oxo opcionales en los átomos de carbono del anillo

2. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la que X representa un grupo seleccionado a partir de heteroarilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 2, en la que X representa oxadiazolilo o tetrazol.

4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en la que Y representa un grupo seleccionado entre arilo y heteroarilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en la que Y está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno y haloalquilo C_{1-6}.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en la que R^3 representa cloro.

7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, en la que Y representa fenilo y m es 3 y n es 1.

8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la que X representa tetrazolilo, R^2 representa butilo y R^3 representa cloro.

9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 1, en la que X representa oxadiazolilo, Y representa piridinilo, R^2 representa butilo, R^3 representa cloro y m es 4 y n es 0.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquier reivindicación anterior, para uso en medicina humana o veterinaria.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para usar en el tratamiento de una enfermedad en la que la sub-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en la que la activación del receptor será beneficiosa.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para usar en el tratamiento de la dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, enfermedades o trastornos inflamatorios, anorexia nerviosa, obesidad, arteriopatía coronaria, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o accidentes cerebrovasculares.

13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una combinación para la administración en forma conjunta o separada, en forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, comprendiendo dicha combinación un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 junto con al menos un agente terapéuticamente activo.

15. Una formulación farmacéutica que comprende:

(i) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;

(ii) uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados entre estatinas, fibratos, resinas de unión de ácido biliar y ácido nicotínico; y

(iii) uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Figura 1

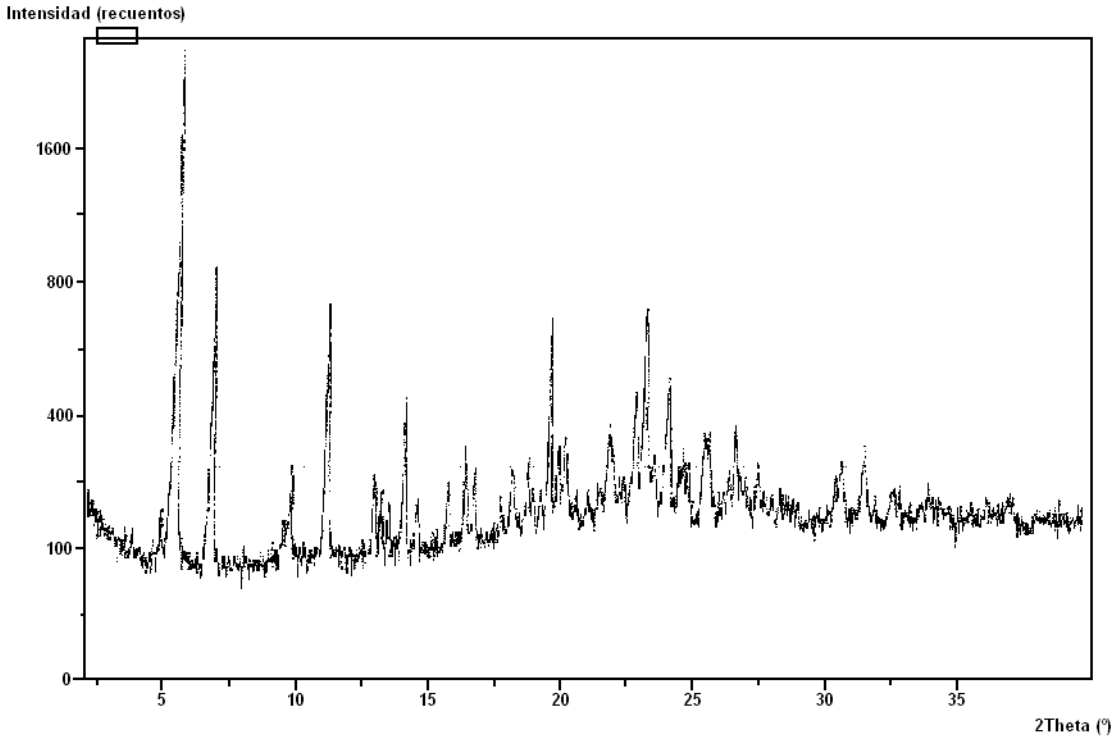


Figura 1: Datos XRPD de la forma 1 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina

Figura 2

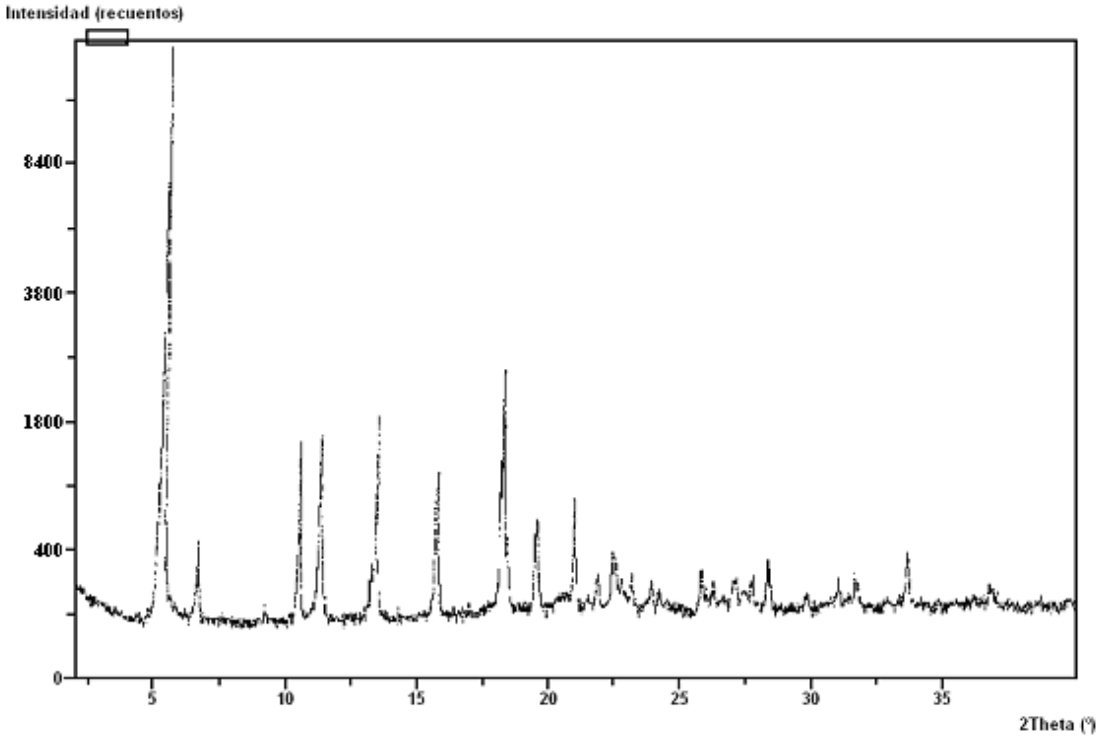


Figura 2: Datos XRPD de la forma 2 de 3-Butil-8-cloro-1-{4-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]butil}-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sustancialmente cristalina.

Figura 3

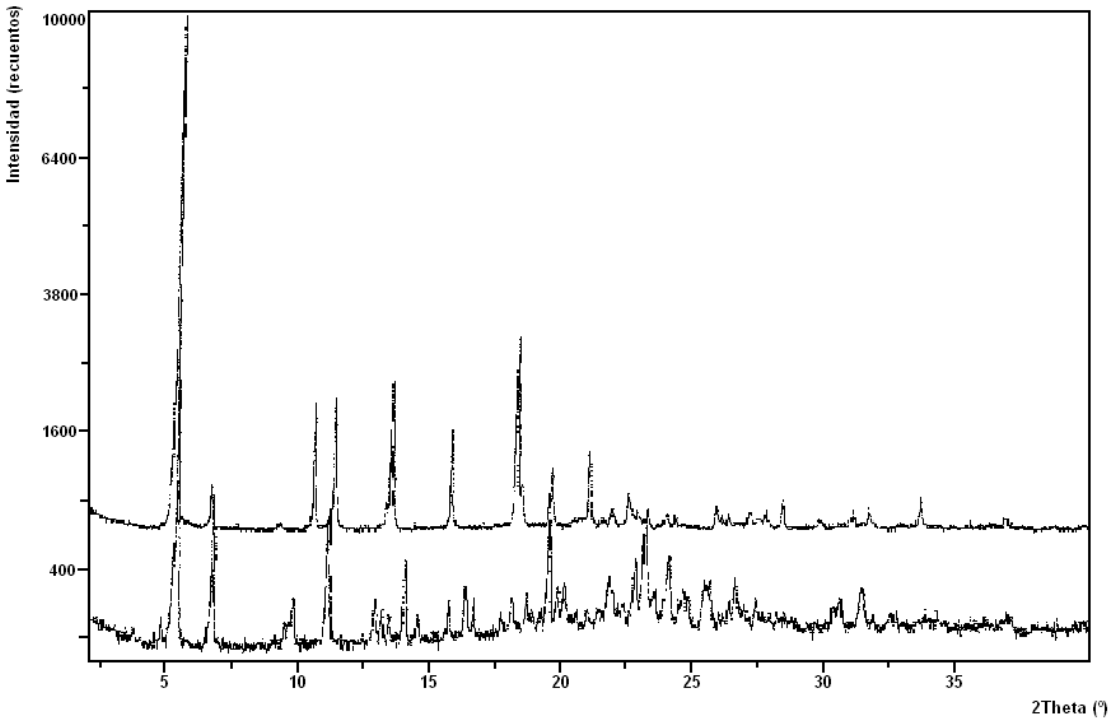


Figura 3: Sobreposición de datos XRPD para la Forma 1 (inferior), Forma 2 (superior) (los datos han sido resaltados para mayor claridad).