

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 732**

51 Int. Cl.:

C07D 473/04 (2006.01)

C07D 473/06 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2005 E 05707363 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1781657**

54 Título: **Medicamentos con actividad del receptor HM74A**

30 Prioridad:

14.02.2004 GB 0403282

22.10.2004 GB 0423562

24.12.2004 GB 0428375

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

07.06.2013

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)**

**980 Great West Road
Middlesex, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**PINTO, IVAN LEO;
RAHMAN, SHAHZAD SHAROOQ y
NICHOLSON, NEVILLE HUBERT**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 406 732 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

Medicamentos con actividad del receptor HM74A

La presente invención se refiere a compuestos terapéuticamente activos que son derivados de xantina, a procesos para la fabricación de dichos derivados, a formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos y al uso de los compuestos en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que será beneficiosa la activación del receptor.

"Dislipidemia" es un término general usado para describir individuos con perfiles aberrantes de lipoproteínas. Clínicamente, las clases principales de compuestos usados para el tratamiento de pacientes con dislipidemia y, por lo tanto, con riesgo de enfermedad cardiovascular son las estatinas, fibratos, resinas de unión a ácidos biliares y ácido nicotínico. El ácido nicotínico (Niacina, una vitamina B) se ha usado clínicamente durante más de 40 años en pacientes con diversas formas de dislipidemia. El modo principal de acción del ácido nicotínico es por medio de la inhibición de la lipasa de triglicéridos sensible a hormonas (HSL), que tiene como resultado una reducción de los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados (NEFA) que, a su vez, altera el metabolismo de la grasa hepática reduciendo la producción de LDL y VLDL (lipoproteínas de baja y muy baja densidad). Se cree que los niveles de VLDL reducidos reducen la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), lo cual tiene como resultado un aumento de los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad), que puede ser la causa de los efectos beneficiosos cardiovasculares observados. De esta manera, el ácido nicotínico produce una alteración muy deseable en los perfiles de lipoproteína; reduciendo los niveles de VLDL y LDL y aumentando al mismo tiempo los niveles de HDL. También se ha demostrado que el ácido nicotínico tiene efectos beneficiosos modificadores de la enfermedad, reduciendo la progresión y aumentando la regresión de las lesiones ateroscleróticas y reduciendo el número de sucesos cardiovasculares en varios ensayos.

La inhibición observada de HSL por el tratamiento con ácido nicotínico está mediada por una reducción en la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) celular causada por la inhibición mediada por la proteína G de la adenilil ciclasa. Recientemente, los receptores acoplados a la proteína G HM74 y MH74A se han identificado como receptores para el ácido nicotínico (solicitud de patente PCT WO02/84298; Wise et al. J. Biol Chem., 2003, 278 (11), 9869-9874). La secuencia de ADN de HM74A humano puede encontrarse en el Genbank; número de acceso AY148884. Dos documentos adicionales confirman 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), sin embargo, la nomenclatura difiere ligeramente. En el documento de Tunaru, lo que se denomina HM74 humano es realmente HM74A y en el documento de Soga HM74b es idéntico a HM74A. Las células transfectadas para expresar MH74A y/o HM74 adquieren la capacidad de inducir respuestas mediadas por la proteína G Gi después de la exposición al ácido nicotínico. En ratones que carecen del homólogo de HM74A (m-PUMA-G), el ácido nicotínico no puede reducir los niveles plasmáticos de NEFA.

Se han sintetizado ciertos derivados de xantina y se describen en la técnica anterior. Por ejemplo, el documento EP0389282 describe derivados de xantina como mediadores potenciales de trastornos cerebrovasculares. Jacobson et al. en J. Med. Chem., 1993, 36, 2639-2644, identificaron una serie de derivados de xantina como antagonistas del receptor de adenosina.

Ahora se presenta un nuevo grupo de derivados de xantina que son agonistas selectivos del receptor de ácido nicotínico HM74A y que, de esta manera, son beneficiosos en el tratamiento, profilaxis y supresión de enfermedades en las que la infra-activación de este receptor contribuye a la enfermedad o en las que será beneficiosa la activación del receptor.

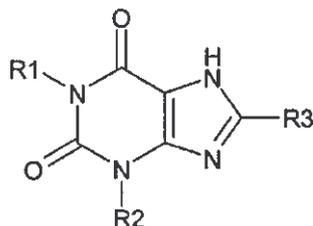
Sumario de la Invención

La presente invención proporciona derivados de xantina terapéuticamente activos y el uso de estos derivados en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que será beneficiosa la activación del receptor, en particular enfermedades del metabolismo de los lípidos, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia. Como tales, los compuestos también pueden encontrar utilidad como agentes terapéuticos para la enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía, así como las indicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Los compuestos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias, como se indica adicionalmente más adelante.

Los intermedios, formulaciones, métodos y procesos descritos en este documento constituyen aspectos adicionales de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

De acuerdo con un aspecto de esta invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- 5 R¹ representa hidrógeno o metilo;
 R² representa n-alquilo C4-6 no sustituido;
 y R³ representa cloro.

Los compuestos son de utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa, en particular enfermedades del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardiaca, hipercolesteremia, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia. Como tales, los compuestos también pueden ser beneficiosos como agentes terapéuticos para enfermedades de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedades vasculares periféricas y apoplejía, así como las indicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Como tales, los compuestos de la presente invención pueden encontrar utilidad como agonistas o agonistas parciales de HM74A (moduladores de HM74A).

En ciertas realizaciones R² es pentilo.

Se entenderá que la presente invención incluye cualquier combinación de las realizaciones particulares e incluye todas las combinaciones de sustituyentes particulares descritos anteriormente en este documento.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen:

- 3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 3-Butil-8-cloro-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 25 8-Cloro-3-(3-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-hexil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(4-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 30 (+/-)-8-Cloro-3-(3-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

A lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, las palabras “comprender” e “incluir” y variaciones tales como “comprende”, “que comprende”, “incluye” y “que incluye” deben interpretarse de forma inclusiva. Es decir, estas palabras pretender expresar la posible inclusión de otros elementos o números enteros no

citados específicamente, cuando el contexto lo permita.

Como se usa en este documento, el término “alquilo” (cuando se usa como un grupo o como parte de un grupo) se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada a menos que se indique otra cosa, que contiene el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, alquilo C3-C10 se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos 3 y como máximo 10 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo, como se usa en este documento, incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo e i-propilo. El término “n-alquilo” se refiere específicamente a una cadena hidrocarbonada no ramificada.

Como se usa en este documento, la expresión “derivado fisiológicamente funcional” se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, una amida del mismo, e incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), y cualquier solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración a un mamífero, tal como un ser humano, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito o residuo activo del mismo. Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proporcionar derivados fisiológicamente funcionales de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos, y que, por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse en más de una posición.

Como se usa en este documento, el término “farmacéuticamente aceptable” usado en relación a un ingrediente (ingrediente activo o excipiente) que puede incluirse en una formulación farmacéutica para la administración a un paciente, se refiere a que el ingrediente es aceptable en el sentido de que es compatible con cualquiera de los demás ingredientes presentes en la formulación farmacéutica y que no es nocivo para el receptor del mismo.

Como se usa en este documento, el término “solvato” se refiere a un complejo de estereoquímica variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo o un derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para los fines de la presente invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. El disolvente usado 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 puede usarse es agua, en cuyo caso el solvato puede citarse como un hidrato del soluto en cuestión.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, la “sal o solvato” mencionado anteriormente será una sal o solvato farmacéuticamente adecuado. Sin embargo, pueden usarse 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 del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente adecuadas aceptables incluyen sales de metales alcalinos formadas a partir de la adición de bases de metales alcalinos tales como hidróxidos de metales alcalinos. Son ejemplos de sales de metales alcalinos adecuados las sales de sodio y las sales de potasio. Otras sales farmacéuticamente adecuadas aceptables incluyen sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o 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.

Los compuestos de fórmula (I) tienen un efecto beneficioso terapéutico potencial en el tratamiento y mejoría de los síntomas de muchas enfermedades del metabolismo de los lípidos, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo 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 pueden ser útiles como agentes terapéuticos para la enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía.

Además, también se cree que los receptores HM74 y HM74A están implicados en la inflamación. La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas a traumatismos. La inflamación puede caracterizarse como el movimiento de células inflamatorias tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos al interior de los tejidos. Esto normalmente está asociado con una reducción de la función de la barrera endotelial y edema en los tejidos. La inflamación considerada una enfermedad típicamente se denomina inflamación crónica y puede durar toda la vida. Tal inflamación crónica puede manifestarse por medio de los síntomas de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo de la terapia anti-inflamatoria es reducir esta inflamación crónica y facilitar el progreso del proceso fisiológico de curación y reparación de tejidos.

Los ejemplos de enfermedades o afecciones inflamatorias para las que pueden demostrar utilidad los compuestos de la presente invención incluyen las de las articulaciones, particularmente artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo de prótesis de articulaciones), del tracto gastrointestinal (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad

de Crohn y otras enfermedades inflamatorias del intestino y gastrointestinales, gastritis e inflamación de la mucosa debida a una infección, o la enteropatía provocada por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos), del pulmón, (por ejemplo, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), del corazón (por ejemplo, miocarditis), del tejido nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple), del páncreas (por ejemplo, inflamación asociada con diabetes mellitus y complicaciones de la misma), del riñón (por ejemplo, glomerulonefritis), de la piel (por ejemplo, dermatitis, psoriasis, eccema, urticaria y lesiones por quemadura), del ojo (por ejemplo, glaucoma), así como de órganos trasplantados (por ejemplo, rechazo) y enfermedades de múltiples órganos (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso o sepsis), y secuelas inflamatorias de infecciones virales o bacterianas, afecciones inflamatorias asociadas con la aterosclerosis y afecciones inflamatorias que aparecen después de situaciones de hipoxia o isquemia (con o sin reperfusión), por ejemplo en el cerebro o en la enfermedad cardiaca isquémica.

En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de la inflamación, diabetes y enfermedades o afecciones cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta.

El ácido nicotínico tiene un perfil de efectos secundarios significativo, posiblemente porque se dosifica a un alto nivel (cantidades de gramos diarias). El efecto secundario más común es un enrojecimiento cutáneo intenso. En ciertas realizaciones de la presente invención, los compuestos pueden presentar menos efectos secundarios que el ácido nicotínico. HM74A se ha identificado como un receptor de alta afinidad por el ácido nicotínico, mientras que HM74 es un receptor de menor afinidad. Los compuestos de la presente invención pueden encontrar utilidad como agonistas o agonistas parciales selectivos de HM74A; en cuyo caso mostrarán una mayor afinidad por HM74A que por HM74.

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) de activar HM74A puede demostrarse, por ejemplo, usando los siguientes ensayos enzimáticos y de células enteras in vitro:

Ensayos in vitro

Para las transfecciones transitorias, se mantuvieron células HEK293T (células HEK293 que expresaban de manera estable el antígeno T grande de SV40) en DMEM que contenía suero bovino fetal al 10% y glutamina 2 mM. Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos y se cultivaron hasta una confluencia del 60-80% (18-24 h) antes de la transfección. Se subclonó HM74A humano (Nº de acceso del GenBank™ AY148884) en un vector de expresión de mamífero (pCDNA3: Invitrogen) y se utilizó para la transfección usando reactivo Lipofectamina. Para la transfección, se mezclaron 9 µg de ADN con 30 µl de Lipofectamina en 0,6 ml de Opti-MEM (Life Technologies Inc.) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de 1,6 ml de Opti-MEM. Las células se expusieron a la mezcla de Lipofectamina/ADN durante 5 horas y después se añadieron 6 ml de suero bovino fetal al 20% (v/v) en DMEM. Las células se recogieron 48 horas después de la transfección. El tratamiento con toxina Pertussis se realizó por suplementación en medio a 50 ng/ml durante 16 horas. Todos los estudios de transfección transitoria implicaron la co-transfección del receptor junto con la proteína G Gi/o, Go1α.

Para la generación de líneas celulares estables, se usó el método anterior para transfectar células CHO-K1 sembradas en placas de seis pocillos que se desarrollaron hasta una confluencia del 30%. Estas células se mantuvieron en medio DMEM F-12 HAM que contenía un 10% de suero bovino fetal y glutamina 2 mM. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio se suplementó con 400 µg/ml de Geneticina (G418, Gibco) para la selección de las células resistentes al antibiótico. Las líneas celulares CHO-K1 clonales que expresaban de manera estable HM74A se confirmaron por mediciones de la unión de [35S]-GTPγS, después de 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 la recolección. Todos los procedimientos se realizaron 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 20 segundos con Ultra Turrax seguido de pases (5 veces) a través de una aguja de calibre 25. Los lisados celulares se centrifugaron a 1.000 g durante 10 minutos en una microcentrífuga para sedimentar los núcleos y las células que no se habían roto, y se recuperaron fracciones de partículas P2 por microcentrifugación a 16.000 g durante 30 minutos. Las fracciones de partículas P2 se resuspendieron en tampón A y se almacenaron a -80°C hasta que se requirieron.

Unión de [35S]-GTPγS - Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente en un formato de 384 pocillos basado en métodos descritos previamente (Wieland, T. y Jakobs, K.H. (1994) *Methods Enzymol.* 273, 3-13). En resumen, se preparó la dilución de compuestos convencionales o de ensayo 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 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl2 10 mM, pH 7,4) suplementado con saponina (60 µg/ml), perlas Leadseeker WGA (Amersham, 250 µg/pocillo) y GDP 10 µM, de forma que el volumen de 20 µl añadido a cada pocillo contenía 5 µg de membranas. Se diluyó [35S]-GTPγS (1170 Ci/mmol, Amersham) (1:1500) en tampón de ensayo y se añadieron 20 µl a cada pocillo.

Después de la adición del radioligando, las placas se cerraron herméticamente, se centrifugaron por pulsos y se incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. Al final del periodo de incubación, las placas se leyeron en una máquina Leadseeker (VIEWLUX PLUS: Perkin-Elmer) para determinar los niveles de unión específica.

Ensayo in vivo

5 Se ensayaron agonistas de HM74A en ratas Sprague-Dawley macho (200-250 g) que se habían dejado en ayunas durante al menos 12 horas antes del estudio. Los compuestos se dosificaron por vía intravenosa (5 ml/kg) o por medio de una sonda oral (10 ml/kg). Se tomaron muestras de sangre (0,3 ml por la vena de la cola) antes de administrar la dosis y a tres tiempos después de administrar la dosis (variando los tiempos de 15 minutos a 8 horas desde la administración de la dosis). Cada muestra de sangre se transfirió a un tubo de heparina (Becton Dickinson Microtainer, PST LH) y se centrifugó (10.000 g durante 5 minutos) para producir una muestra de plasma. En las muestras de plasma se ensayaron los niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) usando un kit disponible en el mercado (Randox). La inhibición de los niveles plasmáticos de NEFA, con respecto a los niveles previos a la administración de la dosis, se usó como indicador de actividad agonista de HM74A.

15 Para determinar si los compuestos de HM74A presentaban la respuesta de enrojecimiento asociada con el ácido nicotínico, se administraron a cobayas anestesiados. Se dejaron en ayunas cobayas Dunkin Hartley macho (300-800 g) durante 12 horas antes de anestesiarse con una mezcla de hidrocloreuro de ketamina (Vetalar, 40 mg/kg, i.m.), Xilazina (Rompun, 8 mg/kg i.m.) y pentobarbitona sódica (Sagatal, 30 mg/kg, i.p.). Después de la anestesia se realizó una traqueostomía y los animales se ventilaron mecánicamente con aire ambiente (10-12 ml/kg, 60 respiraciones/min). Se canularon una vena yugular y una arteria carótida para la administración intravenosa del compuesto de ensayo y para recoger sangre respectivamente. Se puso una sonda de temperatura infrarroja (Extech Instruments) a una distancia de 3-5 mm desde la punta de la oreja izquierda. Se registraron las mediciones de temperatura cada minuto desde 5 minutos antes de administrar el compuesto de ensayo y hasta 40 minutos después de la administración del compuesto de ensayo. Los datos se recogieron automáticamente en un ordenador Psion antes de transferirse para el análisis de los datos dentro de una hoja de cálculo Excel. Antes, y en puntos de tiempo frecuentes después de la administración del compuesto, se tomaron muestras de sangre (0,3 ml) a través de la cánula de la arteria carótida y se transfirieron a tubos Microtainer (BD) que contenían heparina de litio. Las muestras se mezclaron minuciosamente en un mezclador de sangre y después se almacenaron en hielo antes de la centrifugación a 1200 g durante 5 minutos.

30 El ácido nicotínico (10 mg/kg, i.v.) produjo un aumento medio (\pm s.e.m.) en la temperatura de la oreja equivalente a $10,42 \pm 1,44$ (área bajo la curva; unidades arbitrarias; n = 6). Por comparación, el compuesto del Ejemplo 30 (10 mg/kg i.v.) produjo un aumento medio (\pm s.e.m.) en la temperatura de la oreja equivalente a $1,52 \pm 0,39$ (área bajo la curva; unidades arbitrarias; n = 6), una reducción de 85%.

35 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) se han sintetizado (véanse los ejemplos sintéticos presentados más adelante) y ensayado en uno o más de los ensayos descritos anteriormente. Todos los compuestos ejemplificados tienen un valor de pEC₅₀ de 4,9 (\pm 0,3 unidades logarítmicas) o mayor y una eficacia de 30% o mayor. Más adelante se ejemplifican algunos compuestos particulares.

Purificación general y métodos analíticos:

40 Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando modo de ionización de electronebulización positiva [(ES+ve para dar iones moleculares MH⁺ y M(NH₄)⁺] o modo de ionización de electronebulización negativa [(ES-ve para dar iones moleculares (M-H)⁻].

Los espectros de ¹H RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX 400 MHz usando tetrametilsilano como patrón externo.

Cromatografía BiotageTM se refiere a la purificación realizada usando el equipo vendido por Dyax Corporation (el Flash 40i o el Flash 150i) y cartuchos pre-rellenados con KPSil.

45 Autoprep dirigida a masas se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ de 5 μ m (5 cm x 100 mm d.i.) con HCO₂H al 0,1% en agua y 95% de MeCN, 5% de agua (HCO₂H al 0,5%) utilizando las siguientes condiciones de elución en gradiente: 0-1,0 minutos 5%B, 1,0-8,0 minutos 5 \rightarrow 30%B, 8,0-8,9 minutos 30%B; 8,9-9,0 minutos 30 \rightarrow 95%B, 9,0-9,9 minutos 95%B, 9,9-10 minutos 95 \rightarrow 0%B a un caudal de 8 ml minuto⁻¹ (Sistema 2). El colector de fracciones Gilson 202 se activó por un Espectrómetro de Masas VG Platform tras la detección de la masa de interés.

50 H.p.l.c. preparativa se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ de 5 μ m (10 cm x 21,2 mm d.i.) con HCO₂H al 0,1% en agua (A) y MeCN (HCO₂H al 0,5%) (B) utilizando las condiciones de elución en gradiente genéricas expresadas como gradiente de "x a y" con el siguiente sistema de gradiente: 0,1-1,45 minutos x%B, 1,45-20 minutos x \rightarrow y%B, 20-24 minutos y \rightarrow 95%B, 24-30

minutos 95%B, 32-34 minutos 95→x%B a un caudal de 8 ml minuto⁻¹. El colector de fracciones Gilson 233 se activó por UV (254 nm).

SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos vendidos por International Sorbent Technology Ltd.

5 Strata Phenyl SPE se refiere al uso de cartuchos vendidos por Phenomenex. El compuesto se introdujo en un cartucho previamente acondicionado con MeCN y equilibrado con MeCN al 5% en agua. El compuesto se eluyó con HCO₂H al 0,1% en agua y MeCN (HCO₂H al 0,5%) en un gradiente adecuado en un Combiflash Optix 10.

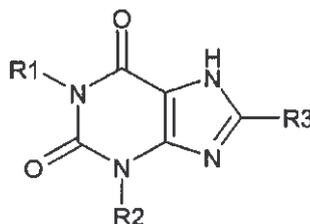
Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) pueden encontrar utilidad en medicina humana o veterinaria, en particular como activadores de HM74A, en el tratamiento de la dislipidemia e hiperlipoproteinemia.

10 De esta manera, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tales como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedades cardiovasculares incluyendo 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
15 proporcionan para uso en el tratamiento de enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía.

20 Como otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo 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 proporcionan para uso en el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía.

25 Se apreciará que las referencias en este documento al tratamiento incluyen la profilaxis, prevención de recurrencia y supresión de los síntomas, así como al tratamiento de afecciones establecidas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II)



o una una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

30 R¹ representa hidrógeno o metilo;

R² representa n-alquilo C4-6 sin sustituir;

y R³ representa cloro.

35 En la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia. En particular, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (II) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia diabética o dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, apoplejía y enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia.

40 En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) para uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia. En particular, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (II) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia diabética o dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de las arterias

coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, apoplejía y enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia.

En ciertas realizaciones, R² representa pentilo.

5 Los compuestos particulares para uso en el tratamiento de, o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia incluyen:

3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

8-Cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

3-Butil-8-cloro-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

8-Cloro-3-(3-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

10 8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

8-Cloro-3-hexil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

8-Cloro-3-(4-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

(+/-)-8-Cloro-3-(3-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

15 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

(+/-)-8-Cloro-3-(2-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

Se entenderá que este aspecto de la presente invención incluye cualquier combinación de realizaciones particulares y abarca todas las combinaciones de sustituyentes particulares descritos en este documento anteriormente para los compuestos de Fórmula (II).

20 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias de las articulaciones, particularmente artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo de prótesis de articulaciones), del tracto gastrointestinal (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias del intestino y gastrointestinales, gastritis o inflamación de la mucosa debida a una infección, o la enteropatía provocada por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos), del pulmón (por ejemplo, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), del corazón (por ejemplo, miocarditis), del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple), del páncreas (por ejemplo, inflamación asociada con diabetes mellitus y complicaciones de la misma), del riñón (por ejemplo, glomerulonefritis), de la piel (por ejemplo, dermatitis, psoriasis, eccema, urticaria y lesiones por quemaduras), de los ojos (por ejemplo, glaucoma), así como de órganos trasplantados (por ejemplo, rechazo) y enfermedades de múltiples órganos (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso o sepsis), secuelas inflamatorias de infecciones virales o bacterianas, afecciones inflamatorias asociadas con aterosclerosis y afecciones que aparecen después de situaciones de hipoxia o isquemia (con o sin reperfusión), por ejemplo en el cerebro o en una enfermedad cardiaca isquémica.

35 Se proporciona también un método para el tratamiento de un ser humano o un animal con una afección en la que la infra-activación del receptor HM74A contribuye a la afección o en la que la activación del receptor será beneficiosa, comprendiendo el método administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

40 De nuevo, se entenderá que este incluye cualquier combinación de realizaciones particulares e incluye todas las combinaciones de sustituyentes particulares descritos anteriormente para los compuestos de Fórmula (I).

Más particularmente, se proporciona un método para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardiaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad, comprendiendo dicho método administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo. Como tales, estos compuestos también pueden encontrar utilidad en métodos para el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía, comprendiendo

dichos métodos administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La cantidad de modulador de HM74A que se requiere para conseguir el efecto biológico deseado, por supuesto, dependerá de varios factores, por ejemplo, el modo de administración y el estado clínico preciso del receptor. En general, la dosis diaria estará en el intervalo de 0,1 mg a un 1 g/kg, típicamente de 0,1 a 100 mg/kg. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,01 mg a 0,1 g/kg, típicamente de 0,01 mg a 10 mg/kg, que convenientemente puede administrarse como una infusión, o de 0,1 μg a 1 mg por minuto. Los fluidos de infusión adecuados para este fin pueden contener, por ejemplo, de 0,01 μg a 0,1 mg por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, de 0,01 μg a 1 g de un modulador de HM74A. De esta manera, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 0,01 μg a 0,1 g y las formulaciones monodosis administrables por vía oral, tales como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 1 g. No se indican/esperan efectos toxicológicos cuando un compuesto de la invención se administra en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente.

Un compuesto de la presente invención puede emplearse como compuesto per se en el tratamiento de una enfermedad en la que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en la que la activación del receptor será beneficiosa, siendo un ejemplo de esto cuando un compuesto de la presente invención se presenta con un vehículo aceptable en forma de una formulación farmacéutica. El vehículo, por supuesto, debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede formularse con el modulador de HM74A como una formulación monodosis, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del modulador de HM74A.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa).

También se proporciona un proceso para la preparación de tal composición farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades discretas tales como cápsulas, sellos, grageas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de un modulador de HM74A; en forma de polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. En general, las formulaciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el modulador activo de HM74A con un vehículo líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del modulador de HM74A opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o tensioactivo/agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse 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 agente aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o almidón glicolato sódico; o agentes humectantes tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; 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, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol) según sea apropiado.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sub-lingual) incluyen grageas que comprenden un modulador de HM74A en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el modulador de HM74A en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral convenientemente

- comprenden preparaciones acuosas estériles de un modulador de HM74A. La formulación puede ser isotónica con la sangre del receptor para el que está destinada. Estas preparaciones podrían administrarse por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Tales preparaciones pueden prepararse convenientemente mezclando el modulador de HM74A con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contendrán de 0,1 a 5% p/p del modulador de HM74A.
- De esta forma, las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas pre-llenadas, o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la toxicidad. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso. La presentación sólida seca puede prepararse introduciendo un polvo estéril asépticamente en recipientes estériles individuales o introduciendo una solución estéril asépticamente en cada recipiente y liofilizando.
- Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios monodosis. Éstos pueden prepararse mezclando un modulador de HM74A con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao o glicéridos, y después moldeando la mezcla resultante.
- Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica en la piel pueden tomar la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El modulador de HM74A generalmente está presente a una concentración de 0,1 a 15% p/p de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.
- En la expresión "administración tópica", como se usa en este documento, se incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparación para administración tópica incluyen pomadas, cremas, lociones, polvos, supositorios vaginales, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, o gotas (por ejemplo, gotas oculares o nasales).
- Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados y/o disolventes. Tales bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de arachis o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes que pueden usarse incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, cera microcristalina y cera de abejas.
- Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.
- Pueden formarse polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, agentes solubilizantes o agentes de suspensión.
- Las composiciones de pulverización pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde recipientes presurizados, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.
- Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina, pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo en combinación con otras clases de fármacos dislipidémicos (por ejemplo, estatinas, fibratos, resinas de unión a ácidos biliares o ácido nicotínico).
- Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, en combinación con otras clases de fármacos dislipidémicos, por ejemplo, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), fibratos, resinas de unión a ácidos biliares o ácido nicotínico. De esta manera, en un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de tal combinación en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa, y el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la

terapia de combinación de trastornos del metabolismo de lípidos, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteïnemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa u obesidad.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

10 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, de esta manera, constituyen un aspecto adicional de la invención formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente óptimamente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

15 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos componentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y pueden formularse para administración. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de la manera conocida para tales compuestos en la técnica.

Cuando se trata de una combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada componente puede diferir de la que se utiliza cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los especialistas en la técnica.

20 De esta manera, en otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo.

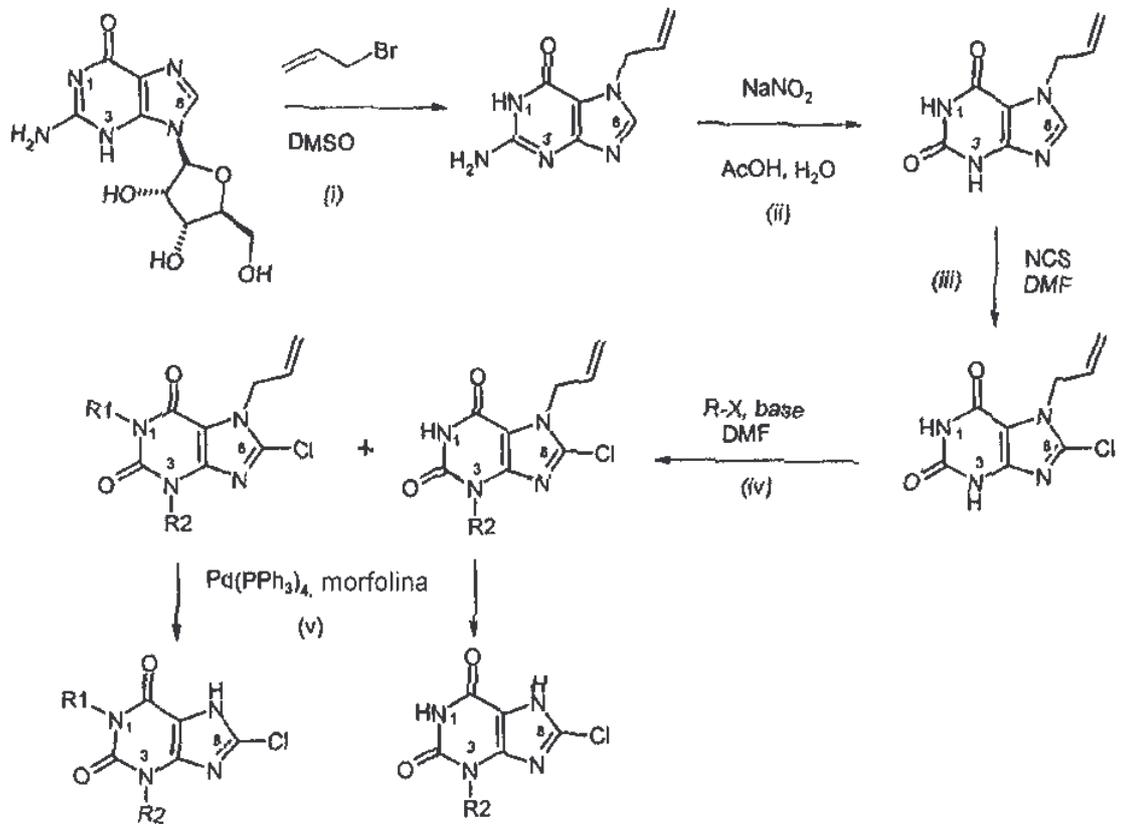
25 La combinación mencionada anteriormente puede presentarse convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, de esta manera, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable representan otro aspecto de la invención.

Los compuestos de la presente invención tienen una duración de acción útil.

Los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos pueden prepararse por la metodología descrita más adelante, constituyendo un aspecto adicional de esta invención.

Proceso A

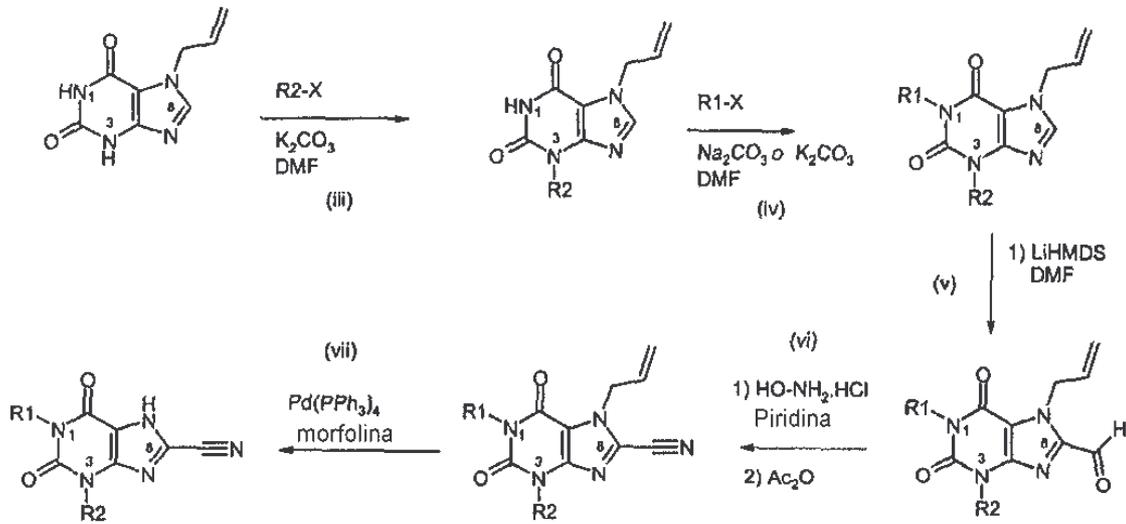
30 Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R1 es H o es el mismo que R2 y R3 es Cl, comprende:



- i) Alquilación de guanina con bromuro de alquilo
- ii) Diazotización con nitrito sódico seguido de hidrólisis para formar la xantina
- iii) Cloración
- 5 iv) alquilación en N3 y/o dialquilación en N1 y N3
- v) Retirada del catalizador de paladio del grupo alquilo

Proceso B:

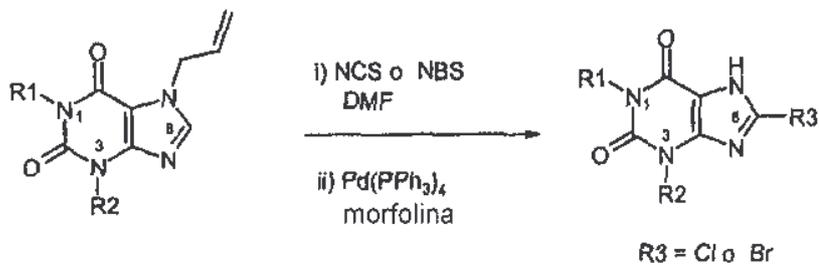
Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R3 es CN comprende las etapas (i) e (ii) del Proceso A seguido de:



- 5
- iii) Alquilación en N3
 - iv) Alquilación en N1
 - v) Formación de aldehído en C8 por litación con LiHMDS y DMF inactivado
 - vi) Conversión del aldehído en el nitrilo
 - vii) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

Proceso C:

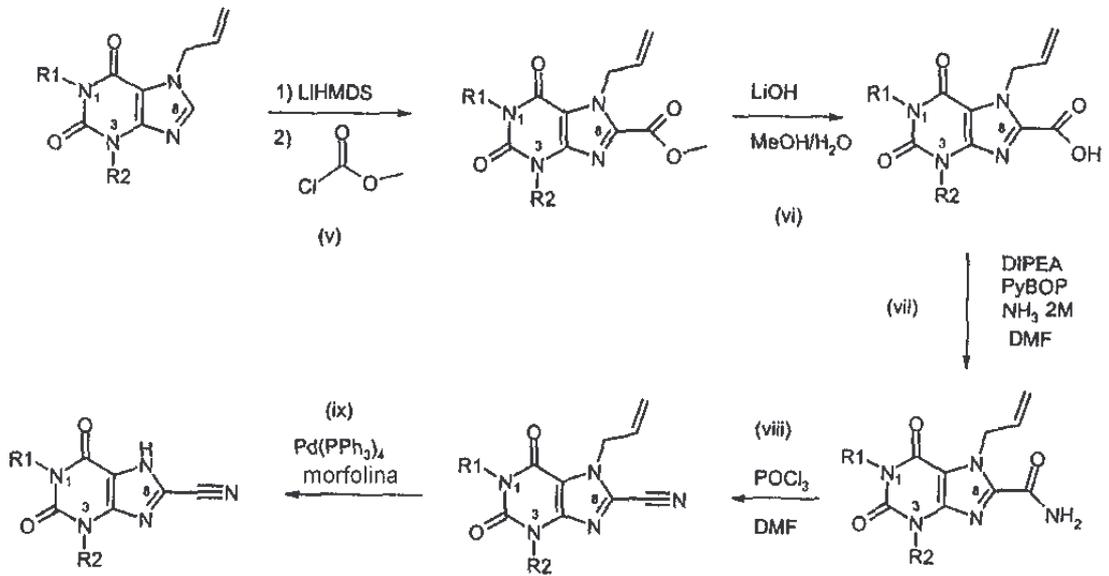
Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R3 es Cl o Br comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso B seguido de:



- 10
- i) Halogenación en C8 usando NCS o NBS
 - ii) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

Proceso D:

- 15
- Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R3 es CN, comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso B seguido de:

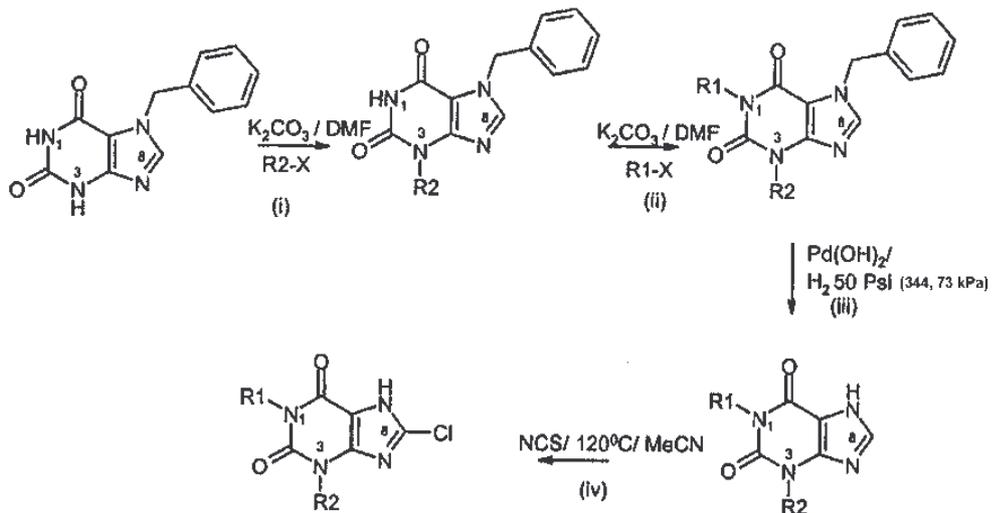


- v) Formación de éster
- vi) Hidrólisis del éster metílico
- vii) Conversión del ácido en la amida
- viii) Conversión de la amida en el nitrilo
- ix) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

5

Proceso E:

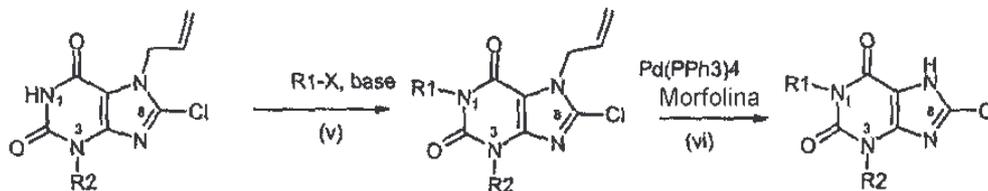
Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R3 es Cl, comprende:



- i) Alquilación en N3
- ii) Alquilación en N1
- iii) Desbencilación
- iv) Cloración en C8

Proceso F:

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), en las que R1 es distinto de R2 y R3 es Cl, comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso A seguido de:

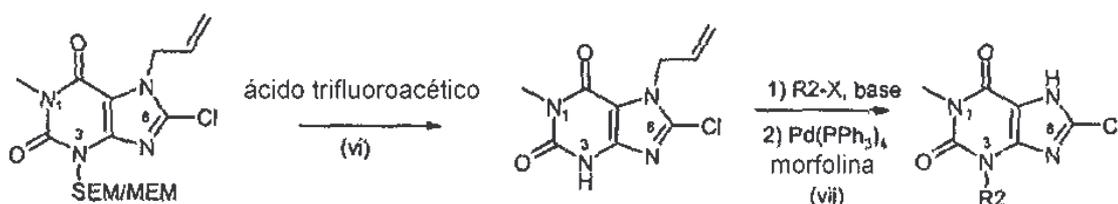


v) Alquilación en N1

5 vi) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

Proceso G:

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R1 es diferente de R2 y R3 es Cl, comprende las etapas (i) a (v) del Proceso F (donde R2 del proceso F es específicamente SEM o MEM) seguido de:

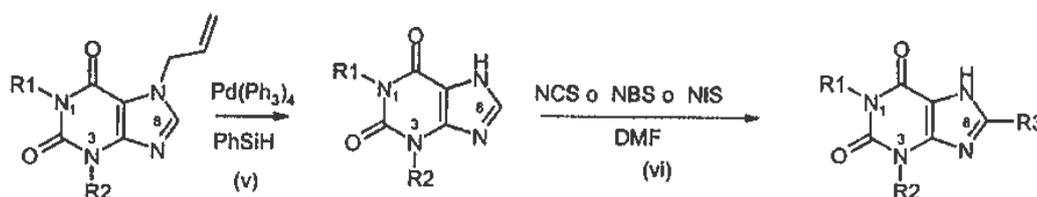


10 vi) Escisión del grupo protector de MEM o SEM

vii) Alquilación en N3 seguido de la retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

Proceso H:

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), en las que R3 es Cl, Br, I o F, comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso B seguido de:

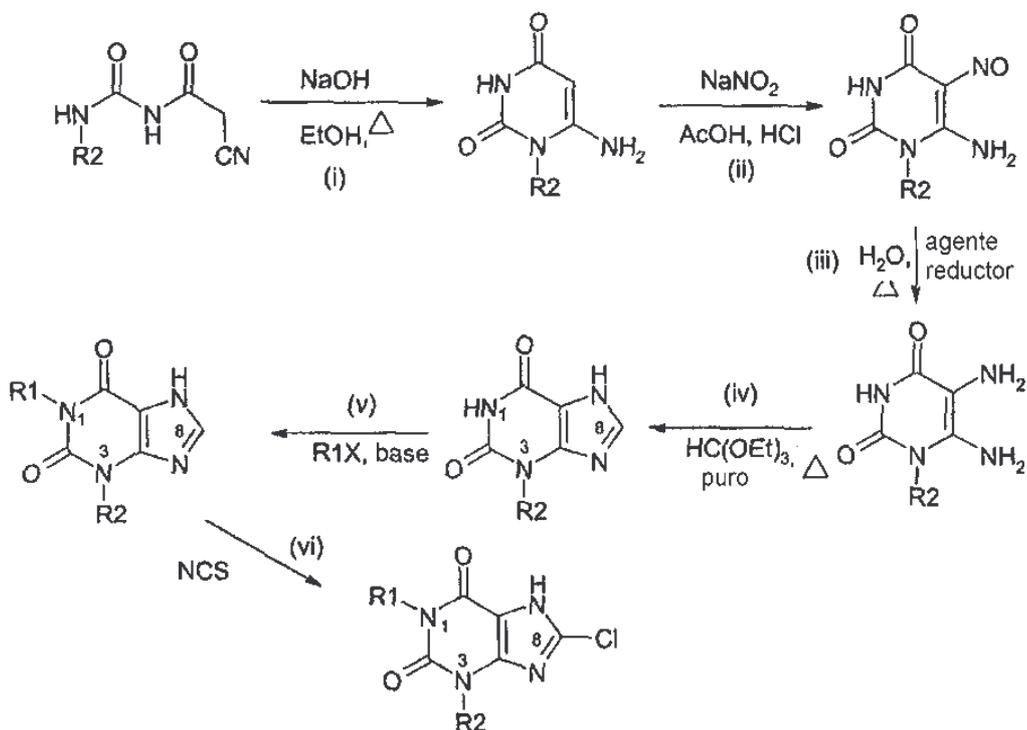


15 v) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

vi) Halogenación en C8 usando NCS, NBS o NIS

Proceso I:

20 Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R1 es H o alquilo, R2 es alquilo y R3 es Cl, comprende:



- i) Formación de pirimidinadiona
- ii) Nitrosación
- iii) Reducción usando Na₂S₂O₄ o un agente reductor similar
- 5 iv) Formación de xantina
- v) Alquilación en N1 (opcional)
- vi) Halogenación en C8 usando NCS

10 Cuando se desee o sea necesario, como una fase final en cualquiera de los procesos sintéticos anteriores, un compuesto resultante de fórmula (I) o (II) puede convertirse en una forma de sal fisiológicamente tolerable o viceversa, o convertir una forma de sal en otra forma de sal fisiológicamente aceptable.

Abreviaturas

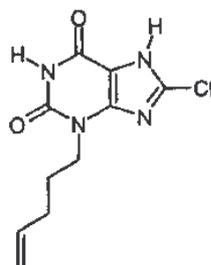
THF	Tetrahidrofurano
Ac	Acetilo
DCM	Diclorometano
15 DMEM	Medio Eagle Modificado de Dulbecco
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-etanosulfónico
DMSO	Dimetilsulfóxido
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
20 NIS	N-yodosuccinimida
DMF	Dimetilformamida
LIHMDS	Hexametildisilamida de litio

DBAD	Azodicarboxilato de dibencilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazo-1-iloxitripirrolidinofosfonio
MEM	Metoxietiloximetilo
5 SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TA	Temperatura ambiente
Δ	Calor

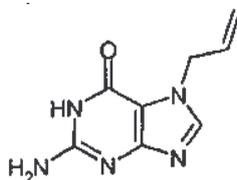
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

10 **Ejemplo Sintéticos**

Ejemplo 1: 8-Cloro-3-(4-penten-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



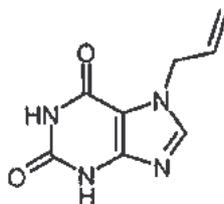
a) 2-Amino-7-(2-propen-1-il)-1,7-dihidro-1H-purin-6-ona



15 Una mezcla de guanosina (20 g, 0,071 mol), bromuro de alilo (14,7 ml, 0,169 mmol) y DMSO anhidro (100 ml) se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadió HCl concentrado (50 ml al 37%) en una porción, la mezcla se agitó durante 45 minutos y después se vertió en MeOH (600 ml). La solución metanólica se neutralizó con una solución de NaOH (ac.) 2 M y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. El sólido blanco se secó al vacío a 50°C durante 18 horas para producir el compuesto del título (16 g, bruto, 119%). m/z 192,2 [MH+].

20

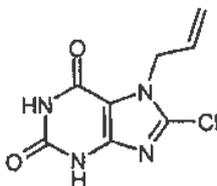
b) 7-(2-Propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



25 Una mezcla de 2-amino-7-(2-propen-1-il)-1,7-dihidro-6H-purin-6-ona (40 g, 0,209 mol) en AcOH (900 ml) y agua (100 ml) se calentó a 55°C. Se añadió gota a gota nitrito sódico (57,74 g, 0,837 mmol) en agua (100 ml). Cuidado; humos tóxicos. Después de que se completase la adición (aproximadamente 25 minutos), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a aproximadamente 1/3 de su volumen original. Se añadió agua (500 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo se lavó con agua y después se secó a

50°C sobre P2O5 y al vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título (17,20 g). La fracción acuosa se concentró y se añadió agua (100 ml). El sólido resultante se filtró de nuevo y se secó. Esto dio más compuesto del título (2,31 g). Producto combinado (19,52 g, 49%). m/z 193,2 [MH+].

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

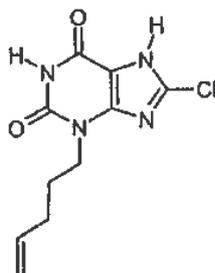


5

A una solución de 7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (10,562 g, 54,7 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se le añadió NCS (8,04 g, 60,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un aceite de color ámbar. Se añadió MeOH y se dejó en reposo durante 18 horas. El residuo resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (7,69 g, 62%). m/z 227,2 [MH+].

10

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

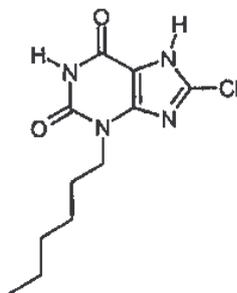


Se disolvió 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,10 g, 0,44 mmol) en DMF (1,5 ml) que contenía carbonato sódico (0,12 g, 0,49 mmol) y 5-bromopenteno (0,07 g, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después de completarse la alquilación, se añadieron morfina (0,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g, 0,07 mmol) y se continuó agitando durante 3,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 N (2 x 5 ml) y salmuera (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO4) y se concentraron. El producto bruto se suspendió en metanol (2 ml) y se purificó en un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g) eluyendo primero con metanol y después con ácido acético al 5% en metanol para eluir el compuesto del título, que se aisló en forma de un sólido blanco después de la concentración (0,039 g, 35%). RMN; (400 MHz, d6-DMSO) 1,75 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,95 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 11,1 (s a, 1H), no se observó ningún protón intercambiable a δ H 13; m/z 255 [MH+].

15

20

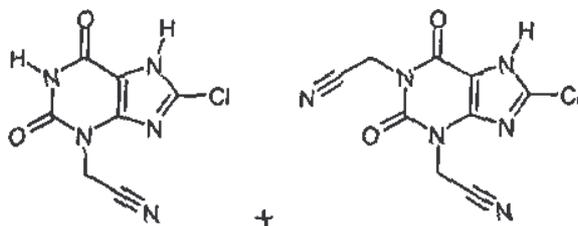
Ejemplo 2: 8-Cloro-3-hexil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



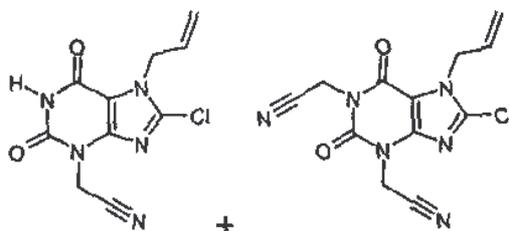
Se preparó de una forma similar al Ejemplo 1, usando yoduro de hexilo para producir el compuesto del título.

RMN; δ H (400 MHz, d6-DMSO) 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (s a, 6H), 1,6 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 8 Hz), 11,2 (s a, 1H), no se observó ningún protón intercambiable a δ H 13; m/z 271 [MH+].

Ejemplos 3 y 4: (8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)acetonitrilo y 2,2'-(8-cloro-2,6-dioxo-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-diil)diacetonitrilo (Comparativo)



5 a) [8-Cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]acetonitrilo y 2,2'-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-diil]diacetonitrilo



10 Una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,445 g, 2,0 mmol) en DMF (8 ml) se trató con carbonato sódico (0,18 g, 1,7 mmol) y bromoacetonitrilo (0,1 ml, 1,4 mmol). La mezcla agitada se calentó a 70°C durante 3 horas, después se enfrió a 50°C y se trató con más bromoacetonitrilo (0,06 ml, 0,8 mmol). La mezcla se mantuvo a 50°C durante 2 horas más y después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y después de 20 minutos, el sólido precipitado resultante (8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona sin reaccionar) se retiró por filtración y se lavó con más diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/ciclohexano como eluyente en una elución en gradiente de 1:3 a 4:1 para producir los dos compuestos del título:

15

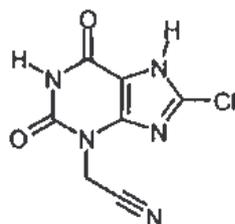
[8-Cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]acetonitrilo

Sólido blanco (0,084 g, 16%); m/z 266 [MH+].

2,2'-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-diil]diacetonitrilo

20 Sólido blanco (0,195 g, 32%); m/z 305 [MH+].

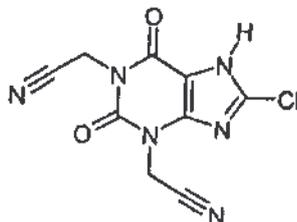
b) (8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)acetonitrilo



25 Una solución de [8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il]acetonitrilo (0,084 g, 0,32 mmol) en THF (5 ml) se desgaseó por la aplicación sucesiva de vacío y presión de nitrógeno a la mezcla de reacción. Posteriormente, la solución se trató con morfolina (0,3 ml, 3,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g, 0,33 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (3 ml) y cloroformo (5 ml). La mezcla se separó y la fase orgánica se evaporó. El producto se purificó del residuo usando HPLC dirigida a masas, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,018 g, 25%). RMN δ H (400 MHz, d6-DMSO)

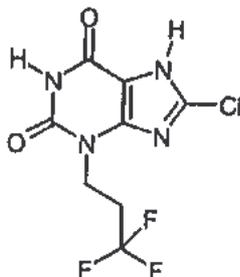
4,95 (s, 2H), 11,49 (s, 1H), 14,63 (s a, 1H); m/z 226 [MH⁺].

c) 2,2'-(8-Cloro-2,6-dioxo-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-diil)diacetoniitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2'-[8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-diil]acetoniitrilo usando las condiciones descritas para la síntesis de 8-(cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)acetoniitrilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 0,06 g (4%); RMN δH (400 MHz, d6-DMSO) 4,88 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), no se observó NH a δH 14; m/z 282 [MH⁺].

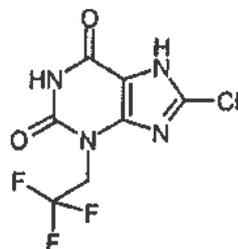
Ejemplo 5: 8-Cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



10 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 3 usando 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano como agente de alquilación para producir el compuesto del título.

RMN δH (400 MHz, d6-DMSO) 2,64-2,76 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,30 (s, 1H), 14,46 (s a, 1H); m/z 283 [MH⁺].

Ejemplo 6: 8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

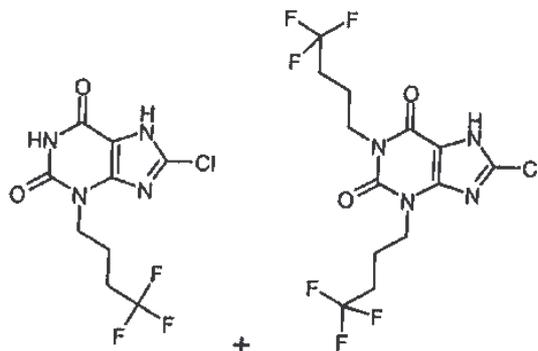


15

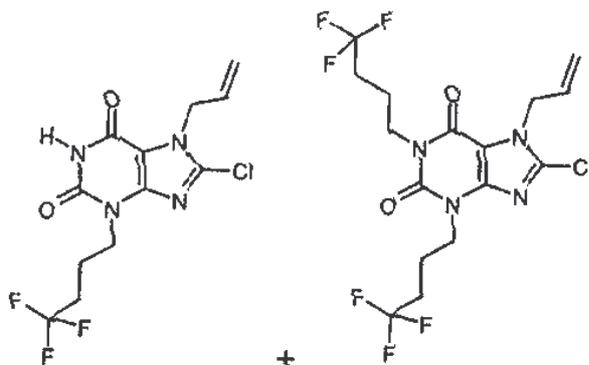
Se preparó de una forma similar al Ejemplo 3 usando 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano como agente de alquilación y bicarbonato sódico como base para producir el compuesto del título.

RMN δH (400 MHz, d4-MeOD) 4,68 (c, 2H, J = 8,5 Hz); m/z 267,1 [M-H]⁻.

20 Ejemplos 7 y 8: 8-Cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y 8-cloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



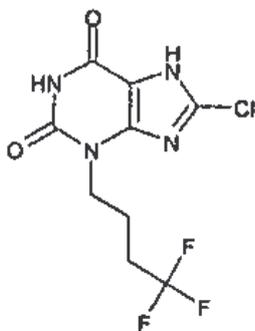
a) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



- 5 Se agitaron 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,64 mmol), carbonato sódico (844 mg, 7,9 mmol) y 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (1,39 g, 7,3 mmol) en dimetilformamida (25 ml, seco) durante siete días. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico (2 N) y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se evaporó a sequedad. El producto bruto se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración para producir 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona en forma de un sólido blanco (1,23 g, 57%). m/z 337 [MH⁺].
- 10

El filtrado reducido se cromatografió sobre sílice, columna de SPE (20 g). La elución con ciclohexano:acetato de etilo (10:1 a 2:1) produjo 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona en forma de un jarabe (480 mg, 16%). m/z 447 [MH⁺].

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



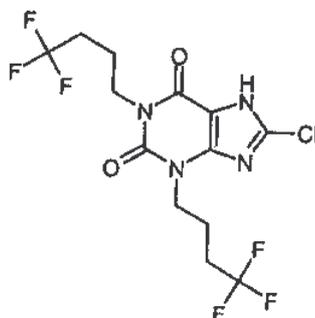
15

Se desgasificaron 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (84 mg, 0,325 mmol) y morfina (250 μ l, 2,5 mmol) con nitrógeno en tetrahidrofurano (3 ml), después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y éter para producir la sal de

ES 2 406 732 T3

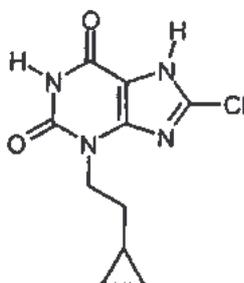
morfolina del compuesto del título (59 mg). Ésta se trató con HCl 2 N y metanol y los disolventes se evaporaron a sequedad para producir, antes de la redisolución en DMSO/MeOH y de la purificación por HPLC preparativa usando un gradiente de 10 a 40%, el compuesto del título (11 mg, 14,9%). RMN δ H (400 MHz, d4-MeOD) 1,92-2,03 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 7 Hz); m/z 297 [MH⁺].

- 5 c) 8-Cloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

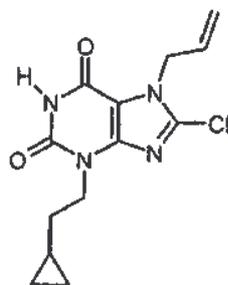


10 Se desgasificó 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (478 mg, 1,1 mmol) y morfolina (397 μ l, 11 mmol) con nitrógeno en tetrahidrofurano (10 ml) y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (123 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se separó y se redujo para dar el producto bruto. Éste se purificó por SPE de aminopropilo (5 g) seguido de re-cristalización en acetonitrilo para producir el compuesto del título (75,5 mg, 16,9%). RMN δ H (400 MHz, CDCl₃) 1,96-2,13 (m, 4H), 2,15-2,29 (m, 4H), 4,15-4,23 (m, 4H), 12,94 (s a, 1H); m/z 407 [MH⁺].

Ejemplo 9: 8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



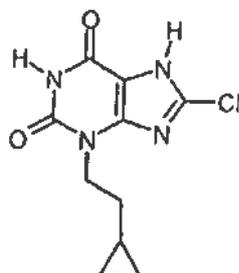
- 15 a) 8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



20 Se agitaron 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,64 mmol), carbonato sódico (844 mg, 7,9 mmol) y metanosulfonato de 2-ciclopropiletilo (1,19 g, 7,3 mmol) en dimetilformamida (25 ml, seca) durante dos días a 80°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico (2 N) y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se evaporó a sequedad. El producto bruto se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,96 g, 49%).

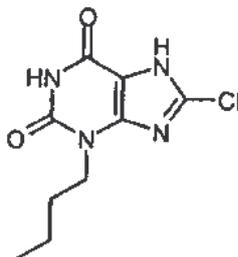
m/z 295 [MH⁺].

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

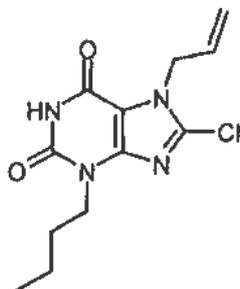


- 5 Se desgasificaron 8-cloro-3-(2-ciclopropiletil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (74 mg, 0,25 mmol) y morfolina (220 μ l, 2,5 mmol) con nitrógeno en tetrahidrofurano (3 ml) y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y éter para producir la sal de morfolina del compuesto del título (52 mg). Ésta se trató con HCl 2 N y metanol y los disolventes se evaporaron a sequedad antes de la re-disolución en DMSO/MeOH y de la purificación por HPLC preparativa usando un gradiente de 10 a 40% para dar el compuesto del título (22 mg, 34,6%).
- 10 RMN δ H (400 MHz, d4-MeOD) 0,00-0,05 (m, 2H), 0,37-0,43 (m, 2H), 0,67-0,77 (m, 1H), 1,61 (c, 2H, J = 7 Hz), 4,06-4,11 (m, 2H); m/z 255 [MH⁺].

Ejemplo 10: 3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

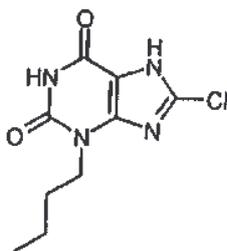


a) 3-Butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



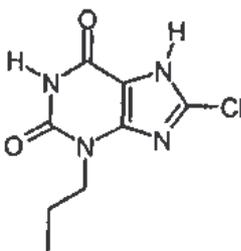
- 15 A una solución de 3-butil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,34 g, 13,4 mmol) en DMF anhidra (19 ml) se le añadió NCS (1,97 g, 14,8 mmol) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido amarillo que se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el proceso se repitió. Después del lavado final, el filtrado se purificó con un cartucho de SPE (Si, 20 g) eluyendo con 1:1 de EtOAc:ciclohexano. Los sólidos combinados se secaron al vacío para producir el compuesto del título (2,42 g, 64%); m/z 283,3 [MH⁺].
- 20

b) 3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



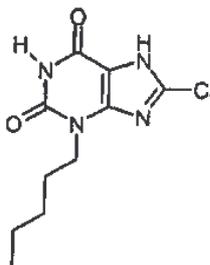
Una solución de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,35 mmol) en THF anhidro (4 ml) y DMSO anhidro (0,4 ml) se trató con Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0,053 mmol). La mezcla se desgasificó a vacío suave, se añadió morfolina (308 μ l, 3,5 mmol) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La solución amarilla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5%/MeOH. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,17 (s, 1H), 14,37 (s a, 1H); m/z 243,3 [MH⁺].

Ejemplo 11: 8-Cloro-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

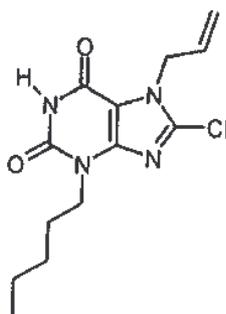


Se disolvieron 3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (J. Med. Chem., 1993, 36 (10), 1380-6) (0,3 g, 1,5 mmol) y N-clorosuccinimida (0,21 g, 1,5 mmol) en DMF (5 ml) y la solución se agitó durante 5 h. La solución se concentró y los residuos sólidos se lavaron con metanol y se filtraron para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (0,148 g, 42%). RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,65 (m, 2H), 3,8 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,2 (s, 1H), no se observó un intercambiable a δ H 13; m/z 229 [MH⁺].

Ejemplo 12: 8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



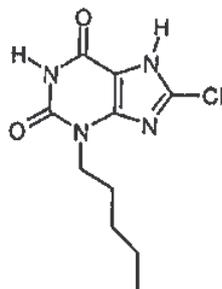
a) 8-Cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



ES 2 406 732 T3

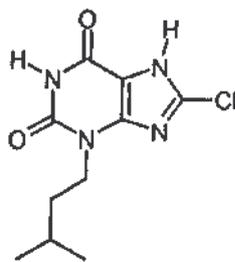
5 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,44 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió carbonato sódico (0,051 g, 0,484 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de pentilo (0,063 ml, 0,484 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por SPE (Si, 5 g) eluyendo con 4:1 de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (96 mg, 74%); m/z 297,2 [MH⁺].

b) 8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

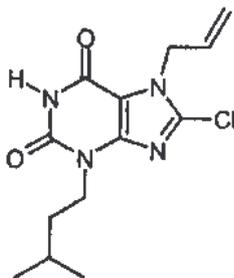


10 Un matraz que contenía tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (56 mg, 0,049 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno, antes de la adición de una solución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (96 mg, 0,323 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) seguido de DMSO (0,1 ml) y morfolina (0,28 ml, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl ac. 2 M (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación se realizó con un cartucho de SPE de aminopropilo (2 g) cargando y lavando con metanol y después eluyendo el producto con ácido acético al 5% en metanol. La evaporación de las fracciones que contenían el producto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 33%). RMN; δH (400 MHz, d₆-DMSO) 0,85 (t, 3H, J = 7Hz), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,57-1,67 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 7Hz), 11,19 (s, 1H), 14,38 (s a, 1H); m/z 257,2 [MH⁺].

20 Ejemplo 13: 8-Cloro-3-(3-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



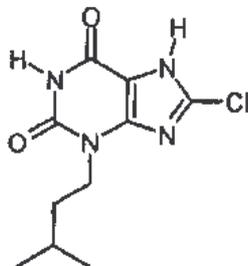
a) 8-Cloro-3-(3-metilbutil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



25 Una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,6 mmol) en DMF (40 ml) se trató con carbonato sódico (0,9 g, 8,5 mmol) y 1-bromo-3-metilbutano (1,04 g, 6,9 mmol). La mezcla agitada se calentó a 50°C durante 18 horas y después se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido blanco que se retiró por filtración y se secó. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco m/z 297 [MH⁺].

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

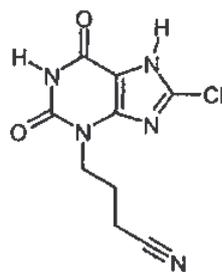


5

Una solución de 8-cloro-3-(3-metilbutil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,074 g, 0,25 mmol) en THF (2 ml) se trató con morfolina (0,035 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se desgasificó por la aplicación de forma alterna y repetida de vacío y nitrógeno al recipiente de reacción. Después, la mezcla se trató con una solución de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,026 mmol) en THF desgasificado (0,5 ml). Después de 2 horas, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 ml) y éter dietílico (3 ml). El producto precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,036 g, 56%). RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO); 0,91 (d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,47-1,62 (m, 3H), 3,87 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 11,19 (s a, 1H), 14,38 (s a, 1H), m/z 259 [MH⁺].

10

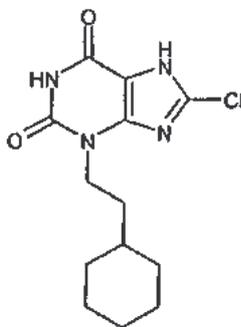
Ejemplo 14: 4-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)butanonitrilo (Comparativo)



15

Se preparó como en el ejemplo 13 usando 4-bromobutironitrilo como agente de alquilación. RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO); 1,89-2,00 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 11,25 (s a, 1H), 14,40 (s a, 1H); m/z 254 [MH⁺].

Ejemplo 15: 8-Cloro-3-(2-ciclohexiletil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



20

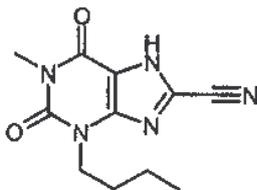
Se agitó 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,442 mmol) con carbonato sódico (52 mg, 0,486 mmol) en DMF seca (3 ml) durante 30 minutos. Se añadió bromuro de ciclohexiletilo (93 mg, 0,486 mmol) y la mezcla se agitó a 37-40°C en una atmósfera de nitrógeno durante 65h, seguido de calentamiento a 90°C durante 18 h. Después de enfriar, la solución se desgasificó por evacuación e introducción de nitrógeno varias veces y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (76 mg, 0,066 mmol) y morfolina (0,385 ml, 4,42 mmol) y la mezcla se

25

agitó durante 18 h. Se añadieron cantidades adicionales de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,043 mmol) y morfolina (0,2 ml) y se continuó agitando durante 1 h más. Se añadieron acetato de etilo y HCl acuoso 2 M (aprox. 10 ml de cada uno) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se disolvió en THF y se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo de 5 g. El cartucho se lavó con THF seguido de MeOH y el producto ácido se eluyó con AcOH en MeOH (5% incrementando al 10%). El producto obtenido de esta forma se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa para proporcionar el compuesto del título, 5,5 mg, 3%.

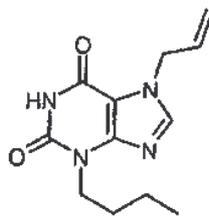
RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,80-0,95 (m, 2H), 1,05-1,35 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 3,86 (t, 2H, J = 8 Hz), 11,07 (s, 1H), no se observó un intercambiable. m/z 297 (MH⁺).

Ejemplo 16: 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (Comparativo)



10

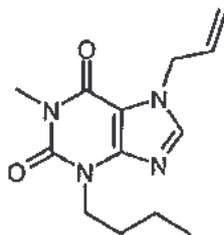
a) 3-Butil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



15

Una solución agitada de 7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (10 g, 52 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se trató con K₂CO₃ (7,91 g, 57,2 mmol) y, después de 10 minutos, con BuI (6,51 ml, 57,2 mmol). Después de reaccionar durante 2 días, la mezcla de reacción se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino. Éste se lavó con ciclohexano caliente y se secó al vacío para dar el compuesto del título (8,87 g, 68%); m/z 249,3 [MH⁺].

b) 3-Butil-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

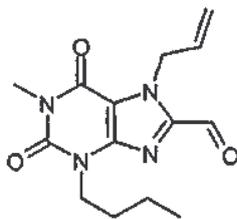


20

Una solución agitada de 3-butil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,0 g, 4,03 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató con Na₂CO₃ (470 mg, 4,43 mmol) seguido de yoduro de metilo (275 μ l, 4,43 mmol). La mezcla se calentó a 35°C durante 17 horas. Se añadieron K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol) y yoduro de metilo (275 μ l, 4,43 mmol) y después se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un aceite amarillo/pardo (1,24 g). El producto se purificó por SPE de sílice (10 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,11 g, cuant.); m/z 263,3 [MH⁺].

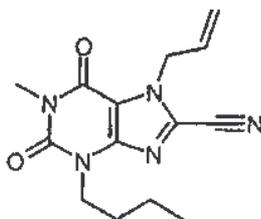
25

c) 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbaldehído



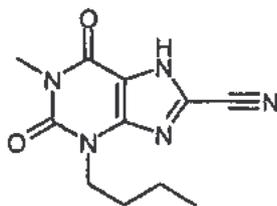
Un matraz secado previamente se cargó con 3-butil-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (300 mg, 1,14 mmol) y THF anhidro (6 ml), se enfrió a -75°C en una atmósfera de nitrógeno y después se trató con LiHMDS (1,37 ml de una solución 1,0 M en THF). La solución resultante se dejó calentar a -60°C durante 1,5 horas antes de la adición de DMF anhidra (177 μl , 2,29 mmol). La solución se dejó calentar a -10°C durante 3 horas y después se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (ac.). La mezcla se repartió entre HCl (ac.) 1 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró, dando un aceite pardo (350 mg). El producto se purificó por SPE (Si, 10 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (131 mg, 39%); RMN δ^{H} (400 MHz, d_6 -DMSO) 0,91 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,02 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 5,03 (dd, 1H, $J = 17$ y 1 Hz), 5,17 (dd, 1H, $J = 10$ y 1 Hz), 5,31 (d ap., 2H, $J = 5,5$ Hz), 5,98-6,09 (m, 1H), 9,99 (s, 1H).

d) 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo



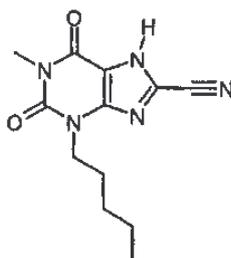
Una solución de 3-butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-9-carbaldehído en piridina anhidra (5 ml) se trató con hidrocloreto de hidroxilamina (63 mg, 0,91 mmol) y se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar, se concentró y se trató con anhídrido acético (5 ml), y después se calentó a 100°C durante 2,5 horas y a 125°C durante 45 minutos. La mezcla se dejó enfriar de nuevo y después se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un residuo amarillo (230 mg, bruto, 114%); m/z 288,3 $[\text{MH}^+]$.

e) 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo

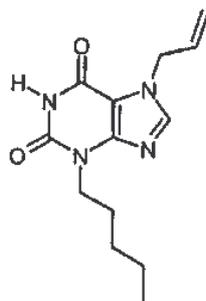


Una solución de 3-butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (230 mg, 0,80 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMSO anhidro (0,5 ml) se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (185 mg, 0,16 mmol). La mezcla se desgasificó a vacío suave, se añadió morfina (698 μl) y se dejó agitar a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La solución amarilla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de amino-propilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5% y después con mezclas de AcOH al 10%, 20% y 30%/MeOH. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir un sólido amarillo pálido (116 mg). Éste se lavó con MeOH y el compuesto del título, un sólido blanco, se recogió por filtración y se secó al vacío (55 mg, 28%). RMN δ^{H} (400 MHz, d_6 -DMSO) 0,90 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,96 (t, 2H, $J = 7$ Hz), no se observó NH a δ^{H} 15; m/z 248,2 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 17: 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (Comparativo)

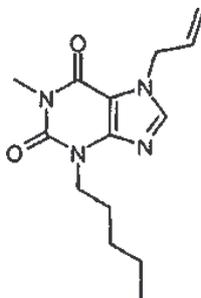


a) 3-Pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



5 Se agitaron 7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,61 g, 3,2 mmol), carbonato sódico (0,60 g, 5,7 mmol) y yoduro de pentilo (0,64 g, 3,2 mmol) en DMF (5 ml) a 50°C durante 18 h. La solución se enfrió, se separó entre acetato de etilo y salmuera y los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía sobre sílice (elución en gradiente de diclorometano a 5:1 de diclorometano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,47 g, 56%). m/z 263 [MH⁺].

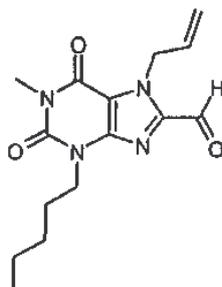
b) 1-Metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



10

Se agitaron 3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,20 g, 0,76 mmol), carbonato potásico (0,4 g, 2,9 mmol) y yoduro de metilo (0,5 ml, 4,9 mmol) y se calentaron a 50°C en DMF (5 ml) durante 3 horas. La solución se dejó enfriar y se separó entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 100%). m/z 277 [MH⁺].

15 c) 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbaldehído

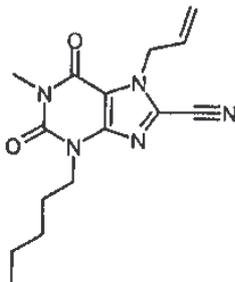


A 1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,05 g, 3,6 mmol) en THF (15 ml) a -78°C se le

añadió LiHMDS (4 ml, 1 M en hexano, 4 mmol) durante 10 minutos y la solución se agitó durante 0,5 h. Se añadió DMF (0,5 ml) y la solución se agitó a -78°C durante 0,5 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente con el baño de refrigeración durante 2 h. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 N (3 ml) y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se cromatografió sobre sílice (elución en gradiente: diclorometano a 5:1 de diclorometano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,35 g, 30%). m/z 305 $[\text{MH}^+]$.

5

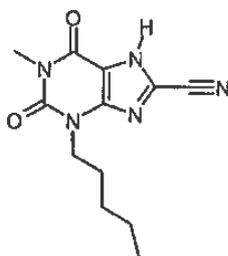
d) 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo



Se calentaron 1-metil-2,6-dioxo-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbaldehído (0,18 g, 0,6 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,053 g, 0,76 mmol) a 50°C en piridina (5 ml) durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido acético (0,08 g, 0,78 mmol) y la solución se agitó durante 18 h. La solución se concentró para proporcionar el acetato y se disolvió en anhídrido acético (3 ml) y se calentó a 130°C durante 3 h, se enfrió y se concentró para producir el producto bruto. La cromatografía sobre sílice (eluyendo con diclorometano) produjo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,17 g, 95%). m/z 302 $[\text{MH}^+]$.

10

e) 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo

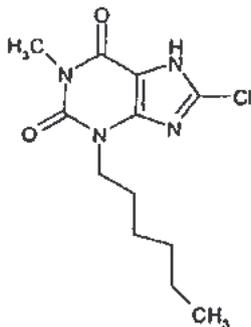


Se disolvieron 1-metil-2,6-dioxo-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (0,17 g, 0,56 mmol) y morfolina (0,6 ml, 6,7 mmol) en THF (5 ml) que contenía DMSO (0,5 ml). El matraz que contenía la solución se puso al vacío y el aire se reemplazó por nitrógeno (x3). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y la solución se agitó durante 2,5 h. La solución se separó entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y los extractos orgánicos se aislaron y se lavaron con salmuera (3 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos se lavaron con una solución de hidróxido sódico 2 N (2 x 10 ml) y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir el compuesto del título (0,026 g, 18%). RMN; δH (400 MHz, CDCl_3) 0,92 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,32-1,43 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,15 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 14,35 (s a, 1H); m/z 262 $[\text{MH}^+]$.

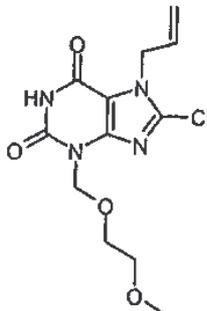
20

25

Ejemplo 18: 8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

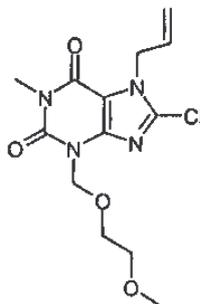


a) 8-Cloro-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



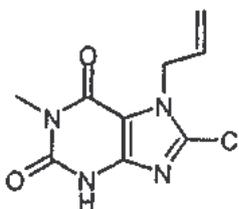
5 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (6 g, 26,5 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió carbonato sódico (3,09 g, 29,15 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metoxietoximetilo (3,03 ml, 26,5 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), el extracto acuoso se extrajo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido se retiró por filtración. La concentración del filtrado produjo un aceite pardo claro que se absorbió en sílice y se purificó por SPE (Si, 50 g) eluyendo con un gradiente de 1:1 de EtOAc/ciclohexano a EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 g, 24%), m/z 315,2 [MH⁺].

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



15 A una solución de 8-cloro-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2 g, 6,37 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añadió carbonato sódico (0,743 g, 7 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,44 ml, 7 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite castaño (pureza de 85%) (2,98 g, cuant.), m/z 329,2 [MH⁺].

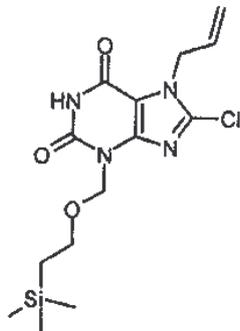
c) 8-Cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



25 A una solución de 8-cloro-1-metil-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,9 g, 6,37 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió HCl 5 M (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE (Si, 20 g) eluyendo con 2:3 de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,04 g, 68%). m/z 241,1 [MH⁺].

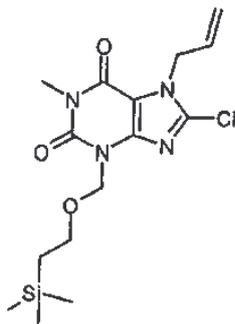
Como alternativa, puede prepararse 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona con protección de SEM.

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



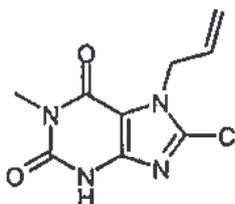
5 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (5 g, 22,1 mmol) en DMF (80 ml) se le
añadió cloruro de 2-2-(trimetilsilil)etoximetil (4,3 ml, 24,2 mmol) y carbonato sódico (2,6 g, 24,2 mmol). Después de
agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron más cloruro de 2-2-(trimetilsilil)etoximetil (4,3 ml,
24,2 mmol) y carbonato sódico (1,3 g, 12,1 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción
después se repartió entre LiCl al 5% ac. y acetato de etilo. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se
10 secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía Biotage™ usando un cartucho de sílice y eluyendo
con 1:2-1:2 de acetato de etilo/ciclohexano produjo el compuesto del título (3,14 g, 40%); m/z 374,2 [MNH₄⁺].

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



15 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,14 g,
8,82 mmol) en DMF (50 ml) se añadió yoduro de metilo (0,659 ml, 10,58 mmol) y carbonato de cesio (3,45g, 10,58
mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se
concentró para producir el compuesto del título, 2,99 g (92%); m/z 388 [MNH₄⁺].

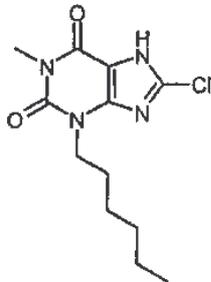
c) 8-Cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



20 A una solución de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona
(2,99 g, 8,08 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10 ml) y la reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura
ambiente. La mezcla de reacción después se concentró y el residuo se trató con más DCM y se evaporó una vez
más. La purificación por SPE (Si) eluyendo con 1:9-4:1 de acetato de etilo/ciclohexano produjo un producto impuro
25 (1,31 g) que se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con carbonato potásico ac. sat. (20 ml). Después de agitar
durante una noche, la mezcla se repartió entre agua que contenía HCl 2 M (1 ml) y acetato de etilo. El extracto

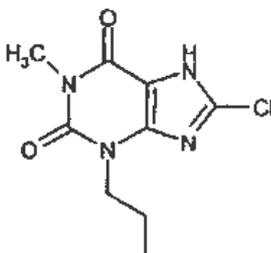
orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título, 0,87% (45%); m/z 241,1 [MH⁺].

d) 8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



5 A una solución de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,42 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió carbonato sódico (58 mg, 0,54 mmol) y, después de 10 minutos de agitación, se le añadió yoduro de hexilo (0,08 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 90 horas. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063 mmol) y el recipiente de reacción se
10 a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl ac. 2 M (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE de aminopropilo (5 g) cargando el compuesto del título y lavando con MeOH antes de la elución del producto con AcOH al 5%/MeOH produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 54%).
15 RMN; δH (400 MHz, d₆-DMSO) 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,23-1,33 (m, 6H), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,46 (s a, 1H); m/z 285,3 [MH⁺].

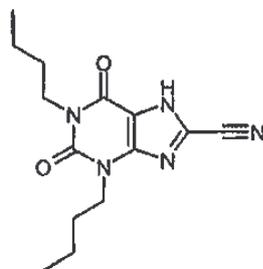
Ejemplo 19: 8-Cloro-1-metil-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



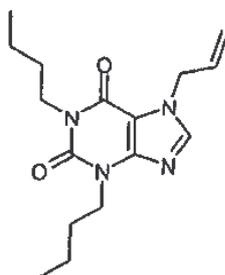
Se preparó de una forma similar al Ejemplo 18 pero usando yoduro de propilo para alquilar en N3.

20 RMN; δH (400 MHz, d₆-DMSO) 0,87 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,61-1,73 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,89 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,45 (s a, 1H), m/z 243 [MH⁺].

Ejemplo 20: 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (Comparativo)

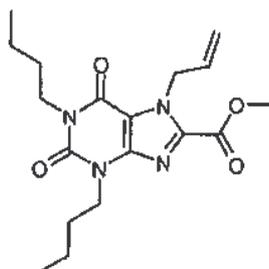


a) 1,3-Dibutil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



5 Una solución de 1,3-di-N-butil xantina 810 g, 38 mmol) en DMF anhidra (80 ml) se trató con K₂CO₃ (5,2 g, 38 mmol) seguido de bromuro de alilo (3,6 ml, 42 mmol). La mezcla se calentó a 55°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Se añadieron unos pocos mililitros de HCl (ac.) 2 M para ayudar a la separación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (12,23 g, 106%).m/z 305,3 [MH⁺].

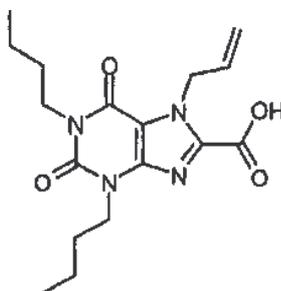
b) 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxilato de metilo



10 Una solución de 1,3-dibutil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,0 g, 9,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se enfrió a -50°C y se trató con LiHMDS (18 ml de una solución 1,0 M en THF, 17,8 mmol). Después de 1 hora a -50°C se añadió cloroformiato de metilo (1,9 ml, 24,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar a -30°C durante 2 horas y después se inactivó con una solución sat. de NH₄Cl (ac.). La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 1 M (ac.). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró, dando un aceite naranja oscuro (4,07 g). El aceite se recogió en EtOAc al 15%/ciclohexano y se pasó a través de una columna cromatográfica de Si BiotageTM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,35 g, 38%). m/z 363,2 [MH⁺].

15

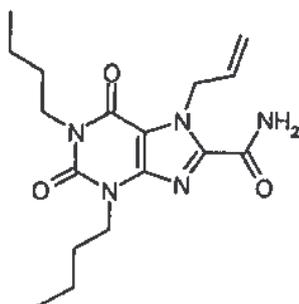
c) Ácido 1,3-dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxílico



20 Una solución agitada de 1,3-dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxilato de metilo (1,30 g, 3,6 mmol) en MeOH (15 ml) se trató con LiOH (215 mg) y agua (1,5 ml). Después de 3 horas a ta, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a aprox. pH 5 con HCl (ac.) 2 M. Se añadió EtOAc y después se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo puro al 85% (1,2 g, 88%). m/z 349,2 [MH⁺].

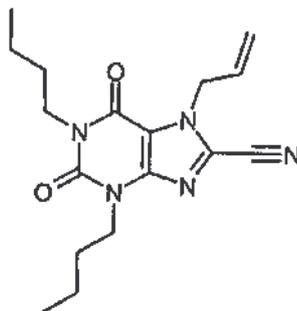
25

d) 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxamida



5 Una solución agitada de ácido 1,3-dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxílico (1,09 g, 2,9 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató secuencialmente con DIPEA (1,1 ml), PyBOP y NH₃ 2 M (3,6 ml). Después de 2 horas, la mezcla del producto se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se concentró, dando un aceite naranja (aprox. 2 g). El producto se purificó por cromatografía Biotage™ eluyendo con mezclas de EtOAc al 5%→40%/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la amida pura al 90% (790 mg, 78%). m/z 392,3 [M+ácido fórmico-H]-.

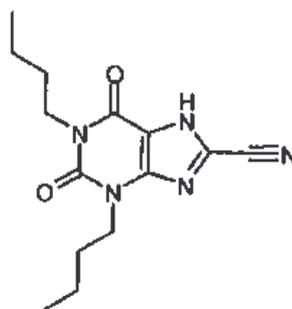
e) 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo



10

15 Una solución de 1,3-dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxamida (300 mg) en DMF anhidra (7 ml) a 0°C se trató gota a gota con POCl₃ (237 μl). El baño de hielo se retiró y después de 2 horas, la mezcla se repartió entre agua y Et₂O. La capa acuosa se extrajo de nuevo con Et₂O y los extractos combinados se separaron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se concentraron, dando un aceite amarillo (312 mg). El aceite se recogió en ciclohexano y se purificó por SPE (Si, 10 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. La concentración de las fracciones del producto dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (150 mg, 53%); m/z 330,3 [MH⁺].

f) 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo



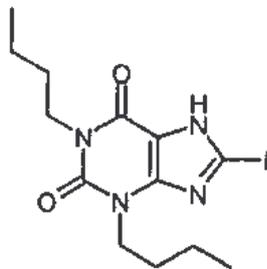
20 Una solución de 1,3-dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (140 mg, 0,43 mmol) en THF anhidro (4 ml) y DMSO anhidro (0,4 ml) se trató con Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0,064 mmol). La mezcla se desgasificó a vacío suave, se añadió morfina (371 μl) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La solución amarilla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5%→50%/MeOH. El producto se eluyó con una pequeña impureza que se retiró por lavado con ciclohexano, después de la concentración, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30 mg, 24%). RMN δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,89 (td ap.,

25

ES 2 406 732 T3

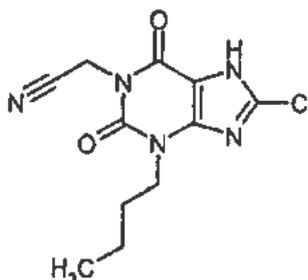
6H, J = 7 y 3 Hz), 1,25-1,35 (m, 4H), 12,48-1,55 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 7 Hz), no se observó NH a δ H 15; m/z 290,3 [MH⁺].

Ejemplo 21: 1,3-Dibutil-8-yodo-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



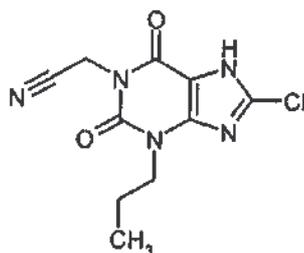
- 5 Una solución agitada de 1,3-di-N-butil xantina 8100 mg, 3,39 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se trató con NIS (94 mg, 3,75 mmol) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. La mezcla se repartió entre una solución saturada de Na₂SO₃ (ac.) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto se purificó pasándolo a través de un cartucho de SPE (Si, 5 g), eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. La fracción del producto se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 51%); RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) (td ap., 6H, J = 7,5 y 4 Hz), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,93 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,10 (s, 1H); m/z 391,3 [MH⁺].

Ejemplo 22: (3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo (Comparativo)

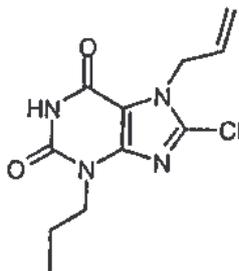


- 15 A una mezcla de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (200 mg, 0,707 mmol) y Cs₂CO₃ (254 mg, 0,778 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió cloroacetonitrilo (0,054 ml, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas y después se dejó enfriar a ta y se desgasificó a vacío suave y después se introdujo nitrógeno. Esto se repitió dos veces, se añadió Pd(PPh₃)₄ (82 mg, 0,071 mmol) y la mezcla se desgasificó una vez más antes de la adición de morfolina (0,617 ml, 7,07 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 3 horas
- 20 a ta. La mezcla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5-10%/MeOH. La fracción del producto se concentró, dando el compuesto del título, 52 mg (26%). RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,90 (t, 3H), 1,26-1,37 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,87 (s, 2H), 14,72 (s a, 1H); m/z 299,2 [MNH₄⁺].

25 Ejemplo 23: (8-Cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo (Comparativo)

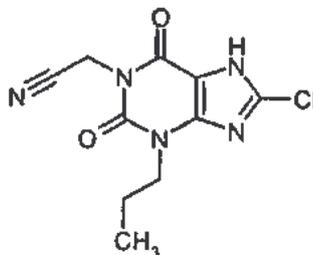


a) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-2,6-diona



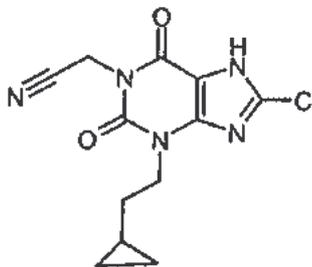
Una mezcla de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,6 mmol), 1-yodopropano (1,2 g, 6,9 mmol) y carbonato sódico (0,9 g, 8,5 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter/ciclohexano, el sólido se retiró por filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,82 g, 46%); m/z 269,1 [MH⁺].

b) 8-Cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo



Una solución de 6-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,067 g, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se trató con carbonato de cesio (0,082 g, 0,25 mmol) y bromoacetonitrilo (0,044 g, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La DMF se retiró al vacío y el residuo se trató con THF (2 ml). El disolvente se desgasificó por la aplicación sucesiva de vacío y presión de nitrógeno a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se trató con morfolina (0,035 ml, 0,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g, 0,026 mmol). Después de 2 horas la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 ml) y el producto se extrajo con cloroformo (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se evaporaron. El residuo se sometió a purificación por HPLC dirigida a masas para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,22 g, 33%). RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,63-1,74 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,87 (s, 2H), no se observó NH a δ H 14; m/z 268 [MH⁺].

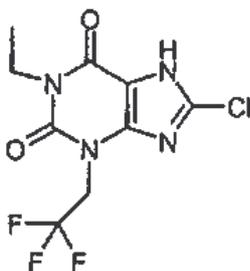
Ejemplo 24: [8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]acetonitrilo (Comparativo)



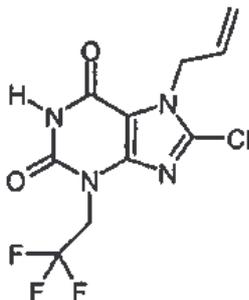
Se preparó como (8-cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo (ejemplo 23) usando 8-cloro-3-(2-ciclopropiletil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) -0,06-0,00 (m, 2H), 0,31-0,39 (m, 2H), 0,64-0,74 (m, 1H), 1,57 (c, 2H, J = 7 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,87 (s, 2H), 14,68 (s a, 1H); m/z 294 [MH⁺].

Ejemplo 25: 8-Cloro-1-etil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

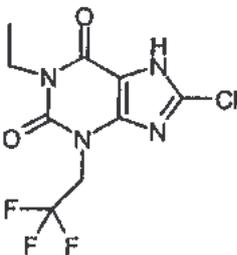


a) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



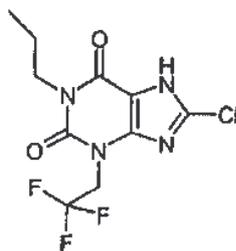
- 5 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,62 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se le añadió bicarbonato sódico (0,98 g, 9,25 mmol) seguido de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1,20 g, 5,72 mmol) y la mezcla se calentó con agitación durante 6 h a 50°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 10 h y después se calentó durante 48 h a 120°C. Se añadió más 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,43 g, 2,05 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituroó con DCM y después se filtró.
- 10 La reacción se repitió usando 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,80 g, 16,8 mmol), bicarbonato sódico (2,45 g, 23,1 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (4,05 g, 19,3 mmol) en DMF anhidra (125 ml). La mezcla se calentó durante 16 h a 120°C, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituroó con DCM y después se filtró.
- 15 Los filtrados de DCM de las dos realizaciones se combinaron, se concentraron a presión reducida y después se purificaron usando cromatografía Biotage™ (eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 y después 7:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,6 g, 23%). m/z 309 [MH⁺].

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



- 20 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,070 g, 0,23 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,085 g, 0,26 mmol) seguido de 1-yodoetano (0,061 g, 0,39 mmol). La mezcla se calentó durante 5 h a 80°C y después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a presión reducida usando una centrifuga de vacío y el residuo se disolvió en THF anhidro (2,5 ml). A la mezcla se le añadió tetraquis paladio (0,030 g, 0,026 mmol) y morfolina (0,040 g, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó usando nitrógeno y después se agitó a temperatura ambiente
- 25 durante 72 horas. La mezcla se repartió entre cloroformo y HCl ac. 2 N y la capa acuosa se extrajo de nuevo. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron en una corriente de nitrógeno y después se purificaron usando SPE de aminopropilo (eluyendo con ácido acético:metanol:DCM, 1:2:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco con una pureza de >90% (0,041 g, 60%). RMN δ H (400 MHz, d₄-MeOD) 1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,03 (c, 2H, J = 7 Hz), 4,73 (c, 2H, J = 8,5 Hz), m/z 297 [MH⁺].

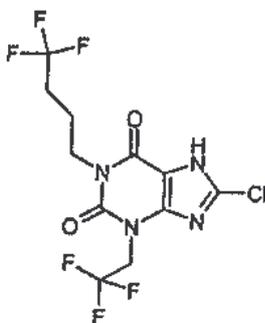
Ejemplo 26: 8-Cloro-1-propil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



Se preparó de una forma similar al Ejemplo 35 usando yoduro de propilo para alquilar en N1.

5 RMN δ H (400 MHz, CDCl₃) 0,99 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,68-1,79 (m, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,77 (c, 2H, J = 8,5 Hz), no se observó NH a δ H 13; m/z 311 [MH⁺].

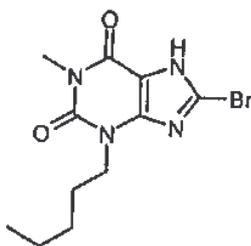
Ejemplo 27: 8-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



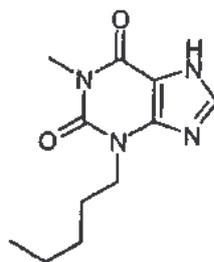
Se preparó de una forma similar al Ejemplo 25 usando 1,1,1-trifluorobutano para alquilar en N1.

10 RMN δ H (400 MHz, d₄-MeOD) 1,83-1,95 (m, 2H), 2,14-2,32 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,74 (c, 2H, J = 8,5 Hz), m/z 377 [M-H]⁻.

Ejemplo 28: 8-Bromo-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



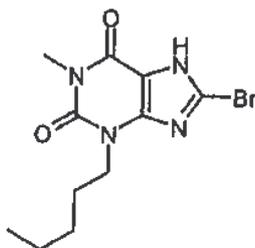
a) 1-Metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



15 Se disolvieron 1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,45 g, 1,63 mmol), fenilsilano (0,25

5 ml, 2,03 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g, 0,3 mmol) en DCM (10 ml) que contenía ácido acético (6 ml). El aire en el matraz se reemplazó por nitrógeno evacuando el matraz y cargándolo después con nitrógeno (x3) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 h. La solución se dejó enfriar y se diluyó con DCM y después se lavó con agua y después con una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron y se concentraron para producir el producto bruto. La purificación por SPE (sílice) eluyendo con éter proporcionó el producto, 0,06 g, 16%. m/z 237 [MH+].

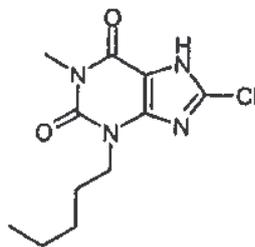
b) 8-Bromo-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-2,6-diona



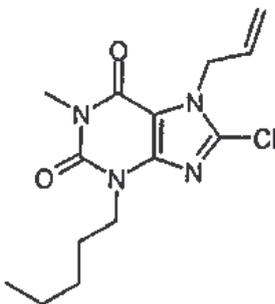
10 Se disolvió 1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,06 g, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió N-bromosuccinamida (0,045 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró y el producto bruto se purificó eluyéndolo a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g) primero con metanol y después con ácido acético al 5%/metanol para eluir el producto. El producto se purificó adicionalmente por autoprep dirigida a masas para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,01 g, 12%). RMN δ H (400 MHz, d6-DMSO) 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7 Hz), 14,39 (s a, 1H); m/z 315, 317 [MH+].

15

Ejemplo 29: 8-Cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



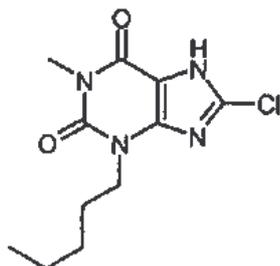
a) 8-Cloro-1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



20 A una solución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,9 g, 13,3 mmol) en DMF (35 ml) se le añadió carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (0,91 ml, 14,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se repartió entre acetato de etilo y una solución 2 N de HCl y los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía sobre un cartucho de SPE de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (5%-20%) proporcionó el producto en forma de un aceite, 2,78 g, 68%. m/z 311 [MH+].

25

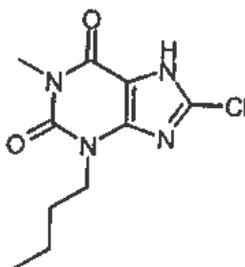
b) 8-Cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Se puso tetraakis(trifenilfosfina)paladio (1,0, 0,90 mmol) en un matraz que se evacuó y después se cargó con nitrógeno (x3). Se añadió una solución

5 de 8-cloro-1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,78 g, 8,96 mmol) en 50 ml de THF y el matraz se evacuó una vez más y se introdujo nitrógeno. Se añadieron DMSO (4,5 ml) y morfolina (7,8 ml, 89,6 mmol) y la solución se agitó durante 5 h. La solución se repartió entre acetato de etilo y una solución 2 N de HCl y la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó con un
10 cartucho de SPE de aminopropilo eluyendo primero con metanol y después con metanol que contenía ácido acético al 0-15% para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,12 g, 46%. RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), no se observó NH; m/z 271 [MH⁺].

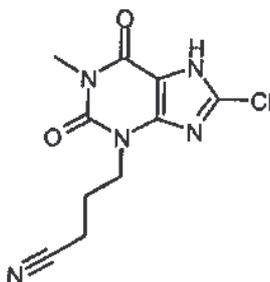
Ejemplo 30: 3-Butil-8-cloro-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



15 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 29, usando 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona como material de partida.

RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 0,88 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,6-1,66 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,46 (s a, 1H); m/z 257 [MH⁺].

Ejemplo 31: 4-(8-Cloro-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)butanonitrilo (Comparativo)

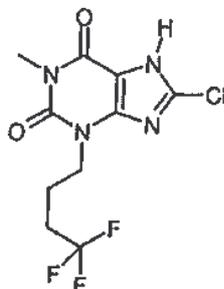


20 A una mezcla de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (70 mg, 0,292 mmol) y Na₂CO₃ (37 mg, 0,35 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-bromobutironitrilo (0,035 ml, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, antes de desgasificar a vacío suave e introducir nitrógeno. Se añadieron secuencialmente Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,044 mmol) y morfolina (0,254 ml, 2,92 mmol). Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió más Pd(PPh₃)₄ reciente (50 mg, 0,044 mmol) y se continuó
25 agitando durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) añadiendo una pequeña cantidad de HCl 2 M para ayudar a la separación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 3-5%/MeOH. La fracción del producto se concentró para producir el compuesto del título, 39,7 mg (51%); RMN δ H (400 MHz, d₆-DMSO) 1,91-2,00 (m, 2H),

ES 2 406 732 T3

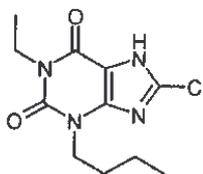
2,55 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,22 (s, 3H), 4,03 (t, 2H, J = 7 Hz), 14,49 (s a, 1H); m/z 268,1 [MH⁺].

Ejemplo 32: 8-Cloro-1-metil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

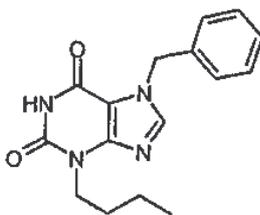


5 Una solución de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,048 g, 0,2 mmol) en THF (1 ml) se trató con carbonato de cesio (0,78 g, 0,24 mmol) y 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (0,044 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 50°C durante 4 horas y después se enfrió. La mezcla se desgasificó por la aplicación de forma alterna de vacío y presión de nitrógeno a la mezcla y después se trató con morfolina (0,17 ml, 2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,023 g, 0,02 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 ml) y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 4 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el producto se purificó por HPLC dirigida a masas de fase inversa para producir el compuesto del título, 6,2 mg (10%); RMN δH (400 MHz, d6-DMSO) 1,84-1,92 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,99-4,03 (m, 2H), 14,31 (s a, 1H); m/z 311,2 [MH⁺].

Ejemplo 33: 3-Butil-8-cloro-1-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

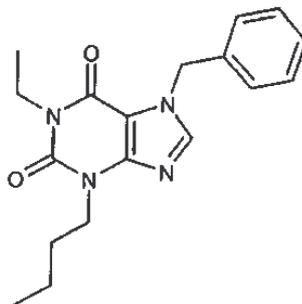


15 a) 3-Butil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



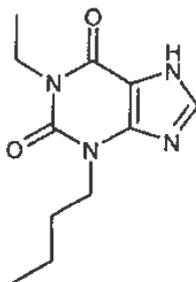
20 Se suspendieron 7-bencil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (17,14 g, 70,8 mmol) [Synthetic Communications, 20 (16), 2459-2467, 1990] y carbonato potásico (11,43 g, 82,8 mmol) en DMF (400 ml) a 40°C. Después de agitar durante treinta minutos, se añadió yoduro de butilo (8,76 ml, 77,0 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante una noche. Se añadió ácido acético acuoso al 50% (6 ml) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (500 ml) y los productos se extrajeron en cloroformo. Los extractos orgánicos se recogieron, se concentraron y el producto se aisló usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con metanol al 1% en diclorometano para proporcionar el producto (9,49 g, 45%); 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (3H, t), 1,34-1,41 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 4,05 (2H, t), 5,46 (2H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,56 (1H, s), 8,21 (1H, s a); m/z 299 [MH⁺].

25 b) 3-Butil-1-etil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



5 Se suspendieron 3-butil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,429 g, 1,24 mmol) y carbonato potásico (0,256 g, 1,85 mmol) en DMF (8 ml) y se añadió yodoetano (0,113 ml, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (3H, t), 1,25 (3H, t), 1,36-1,45 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 4,05-4,13 (4H, m), 5,50 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m), 7,52 (1H, s); m/z 327 $[\text{MH}^+]$.

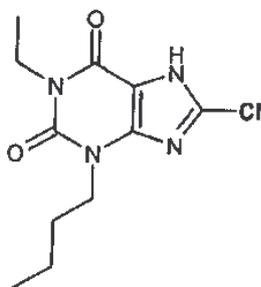
c) 3-Butil-1-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



10

15 Se disolvió 3-butil-1-etil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,353 g, 1,08 mmol) en ácido acético (30 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,238 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno (a 50 psi (344,73 kPa)) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y se lavó con ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,227 g, 89%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,38-1,47 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 4,12-4,17 (4H, m), 7,80 (1H, s); m/z 237 $[\text{MH}^+]$.

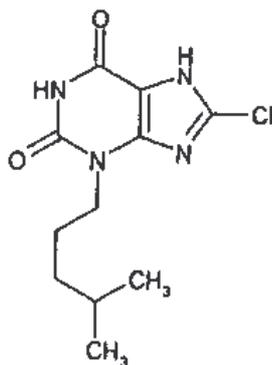
d) 3-Butil-8-cloro-1-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



20

25 Se suspendieron 3-butil-1-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,42 mmol) y NCS (56 mg, 0,42 mmol) en MeCN (5 ml) y se calentó a 120°C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el compuesto del título se aisló usando HPLC. [Condiciones de HPLC usadas para la purificación: tiempo de ejecución 23 minutos. Disolventes: TFA al 0,1% en MeCN y TFA al 0,1% en agua. MeCN incrementado de 5% a 95% linealmente durante 15 minutos. Mantenido a 95% durante 2 minutos. Después reducido a 5% linealmente durante 1 minuto y equilibrado a 5% durante 5 minutos antes de la siguiente inyección]; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (3H, t), 1,31 (3H, t), 1,38-1,45 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 4,09-4,20 (4H, m), 13,40 (1H, s a); m/z 271 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 34: 8-Cloro-3-(4-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

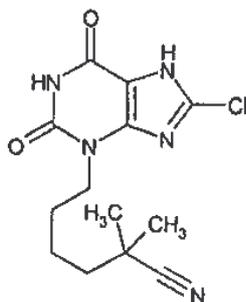


A partir de 1-bromo-4-metilpentano (81 mg)

Recristalizado en MeOH

5 Rendimiento 34,8 g (29%), RMN, (400 MHz, d6-DMSO) δ H 0,83 (d, 6H, J = 8 Hz), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,55 (septuplete, 1H, J = 8 Hz), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,83 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 11,20 (s, 1H); m/z 271 [MH⁺].

Ejemplo 35: 6-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-il)-2,2-dimetilhexanonitrilo (Comparativo)

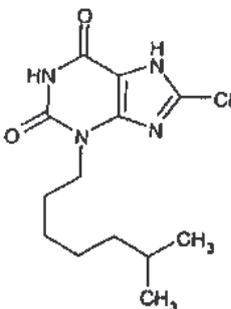


A partir de 6-bromo-2,2-dimetilhexanonitrilo (100 mg)

Recristalizado en MeOH.

10 Rendimiento 48,5 mg (35%); RMN, (400 MHz, d6-DMSO) δ H 1,27 (s, 6H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 2H), 3,88 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,24 (s, 1H); m/z 310 [MH⁺].

Ejemplo 36: 8-Cloro-3-(6-dimetilheptil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

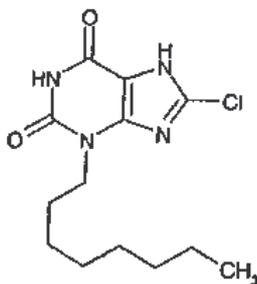


A partir de 1-bromo-6-metilheptano (95 mg)

15 Recristalizado en MeOH

Rendimiento 36 mg (27%), RMN, (400 MHz, d6-DMSO) δ H 0,83 (d, 6H, J = 7,5 Hz), 1,10-1,17 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,48 (septuplete, 1H, J = 7,5 Hz), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 8 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 299 [MH⁺].

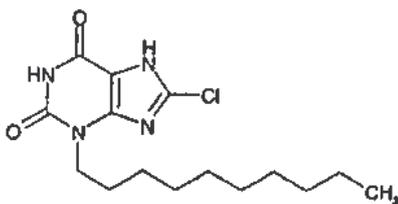
Ejemplo 37: 8-Cloro-3-octil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



5 Se agitó 8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,44 mmol) con carbonato sódico (52 mg, 0,49 mmol) en DMF seca (3 ml) durante 20 min., después se añadió 1-yodooctano (118 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 65 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se desgasificó minuciosamente por la evacuación del recipiente y la carga de nuevo con nitrógeno varias veces. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,09 mmol), la mezcla se desgasificó de nuevo y después se añadió morfolina (0,385 ml, 4,4 mmol) y se continuó agitando durante 6,5 horas. Se añadieron HCl 2 M y EtOAc y el sistema de dos fases se filtró. El producto estuvo presente predominantemente en el sólido filtrado, que se recrystalizó en THF-acetonitrilo, seguido de MeOH, con filtración, para producir el compuesto del título.

10 Rendimiento 48 mg (36%); RMN, (400 MHz, d₆-DMSO) δH 0,84 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,18-1,30 (m, 10H), 1,57-1,66 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 299 [MH⁺]

Ejemplo 38: 8-Cloro-3-decil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

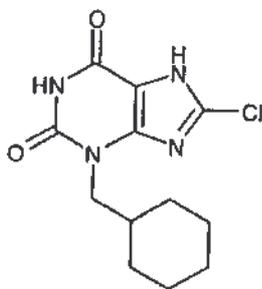


15 Se preparó por el método del Ejemplo 37, partiendo de 1-bromodecano (108 mg). Se realizó una purificación adicional por recrystalización en MeOH seguido de autoprep. dirigida a masas.

Rendimiento 2 mg (1,4%); RMN, (400 MHz, d₄-metanol) δH

0,89 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,26-1,38 (m, 14H), 1,68-1,76 (m, 2H), 3,97 (t, 2H, J = 7,5 Hz); m/z 327 [MH⁺].

Ejemplo 39: 8-Cloro-3-(ciclohexilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



20 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 37, a partir de (bromometil)ciclohexano (87 mg) con la excepción de que se calentó adicionalmente a 80°C durante un periodo de 18 h.

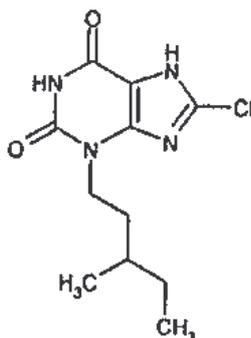
Recrystalizado en MeOH.

Rendimiento 31 mg (25%); RMN, (400 MHz, d₆-DMSO) δH 0,90-1,02 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 3H), 1,53-1,69 (m, 5H), 1,77-1,87 (m, 1H), 3,70 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 11,21 (s, 1H); m/z 283 [MH⁺].

25 Método General para los Ejemplos 40-46:

5 A 8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,442 mmol) en THF seco (3 ml) se le añadió el alcohol (0,442 mmol). La mezcla se agitó a 0°C según se añadía gota a gota durante 5 minutos una solución de azodicarboxilato de dibencilo (280 mg de pureza de 94%, 0,88 mmol) en THF seco (2 ml). Después de 30 minutos más a 0°C, se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se desgasificó minuciosamente por la evacuación y el rellenado del recipiente con nitrógeno varias veces, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,088 mmol) seguido de morfolina (0,385 ml, 4,42 mmol) y se continuó agitando durante 4,5 h. Se añadieron EtOAc y HCl 2 M y la mezcla se filtró para retirar un sólido precipitado de color amarillo. El filtrado se separó y la fase orgánica se concentró y se disolvió de nuevo en una mezcla de THF y MeOH. Esta solución se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo, eluyendo con THF-MeOH (1:1) seguido de MeOH y después de AcOH al 5% en DCM-MeOH (1:1). Las fracciones del producto así obtenido se concentraron y se recrystalizaron en MeOH para producir el compuesto del título puro.

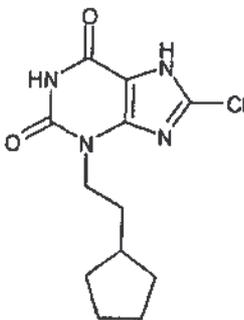
Ejemplo 40: (+/-)-8-Cloro-3-(3-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A partir de (+/-)-3-metil-1-pentanol, 45 mg.

15 Rendimiento 20,2 mg (17%); RMN; (400 MHz, d₆-DMSO) δH 0,83 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,12-1,21 (m, 1H), 1,30-1,48 (m, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 3,87 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 11,21 (s, 1H); m/z 271 [MH⁺].

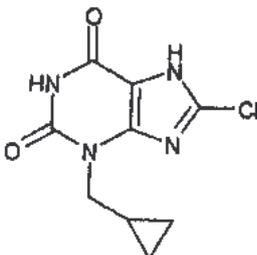
Ejemplo 41: 8-Cloro-3-(2-ciclopentiletil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



A partir de 2-ciclopentiletanol, 50 mg.

20 Rendimiento 24,6 mg (20%); RMN; (400 MHz, d₆-DMSO) δH 1,04-1,15 (m, 2H), 1,40-1,67 (m, 6H), 1,70-1,82 (m, 3H), 3,86 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 283 [MH⁺].

Ejemplo 42: 8-Cloro-3-(ciclopropilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

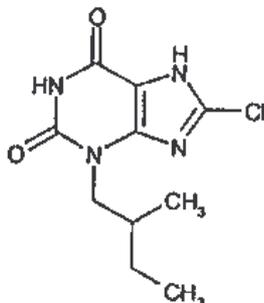


A partir de ciclopropilmetanol, 32 mg.

ES 2 406 732 T3

Rendimiento 22,3 mg (21%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H 0,34-0,40 (m, 2H), 0,40-0,48 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 1H), 3,74 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 11,23 (s, 1H); m/z 241 [MH⁺].

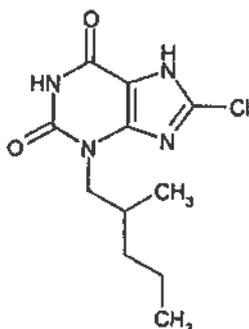
Ejemplo 43: (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



5 A partir de (+/-)-2-metil-1-butanol, 39 mg.

Rendimiento 12 mg (9,5%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H 0,81 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06-1,17 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, J = 13,5 y 8 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 13,5 y 7,5 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 257 [MH⁺].

Ejemplo 44: (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

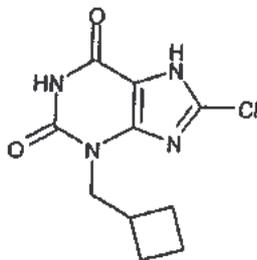


10

A partir de (+/-)-2-metil-1-pentanol, 45 mg.

Rendimiento 22,4 mg (19%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H 0,81 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,05-1,16 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, J = 13,5 y 8 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 13,5 y 7 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 271 [MH⁺].

15 Ejemplo 45: 8-Cloro-3-(ciclobutilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

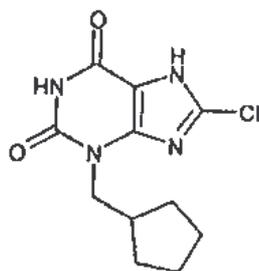


A partir de ciclobutilmetanol, 38 mg.

Rendimiento 30,5 mg (27%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H 1,73-1,85 (m, 4H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 255 [MH⁺].

20 Ejemplo 46: 8-Cloro-3-(ciclopentilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

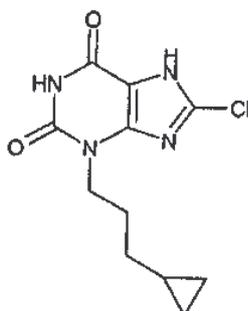
ES 2 406 732 T3



A partir de ciclopentilmetanol, 44 mg.

Rendimiento 15 mg (13%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H 1,20-1,32 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 4H), 2,32-2,45 (m, 1H), 3,79 (d, 2H, J = 8 Hz), 11,22 (s, 1H), m/z 269 [MH⁺].

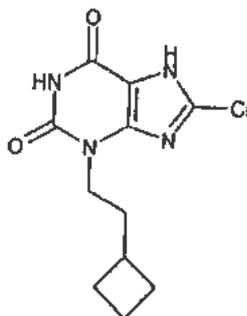
5 Ejemplo 47: 8-Cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-3,7-dihidro-1H-2,6-diona (Comparativo)



A partir de 3-ciclopropil-1-propanol (P.J. Wagner, J. Amer. Soc., 1981, 103, 3837-3841). (44 mg).

Rendimiento 27,7 mg (23%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H -0,03+0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 1H), 1,15-1,23 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,15 (s, 1H); m/z 269 [MH⁺].

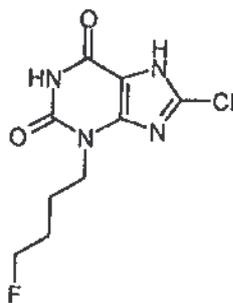
10 Ejemplo 48: 8-Cloro-3-(2-ciclobutiletíl)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



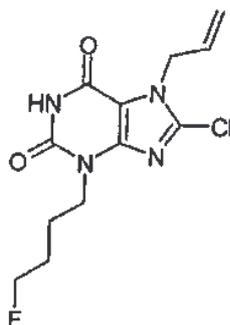
A partir de 2-ciclobutiletanol (P. Vergnon, Eur. J. Med. Chem., 1975, 10, 65-71) (44 mg).

Rendimiento 21,5 mg (18%); RMN; (400 MHz, d6-DMSO) δ H 1,53-1,64 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 3,78 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,20 (s, 1H); m/z 269 [MH⁺].

15 Ejemplo 49: 8-Cloro-3-(4-fluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



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



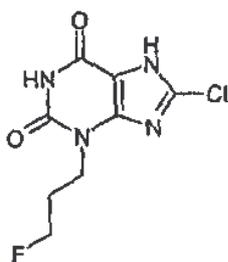
5 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (200 mg, 0,88 mmol, 1 equiv.) en DMSO anhidro (1 ml) en un vial de microondas de 1,5 ml equipado con un agitador se le añadió bicarbonato sódico (113 mg, 1,07 mmol, 1,2 equiv.) seguido de 1-bromo-4-fluorobutano (114 μ l, 165 mg, 1,06 mmol, 1,2 equiv.). El vial se cerró herméticamente y se calentó con agitación usando un microondas, manteniendo la temperatura a 120°C durante 25 minutos con una potencia de salida máxima de 300W. La solución de color pardo oscuro resultante se diluyó con metanol (1 ml) y se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas para dar el compuesto del título en forma de un sólido (159 mg, 60%). m/z 301,3 [MH⁺].

10 8-Cloro-3-(4-fluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

15 A una suspensión de 8-cloro-3-(4-fluorobutil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en DCM anhidro (2 ml) se le añadió tetraakis paladio (38 mg, 0,033 mmol, 10% bw), seguido de ácido acético (115 μ l, 121 mg, 2,01 mmol, 6 equiv.) y fenil silano (410 μ l, 360 mg, 3,33 mmol, 10 equiv.). La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar una solución de color púrpura oscuro. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en una solución de DMSO/metanol (3 ml, 2:1) con calentamiento. La mezcla gelatinosa se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y después se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 43%). m/z 261,2 [MH⁺]; RMN, (400 MHz, MeOD) δ H 4,45 (2H, dt, J = 47 y 6 Hz), 4,03 (2H, t, J = 7 Hz), 1,90-1,65 (4H, m).

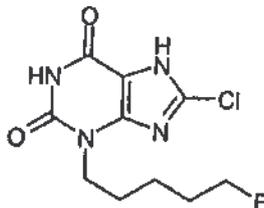
Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar y se purificaron por HPLC preparativa o autopreparativa dirigida a masas según fue apropiado:

Ejemplo 50: 8-Cloro-3-(3-fluoropropil)-3,7-dihidro-1H-2,6-diona (Comparativo)



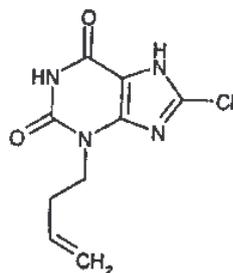
25 RMN (400 MHz, MeOD) δ H 4,51 (2H, dt, J = 47 y 6 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7 Hz), 2,18-2,03 (2H, m). m/z 247 [MH⁺].

Ejemplo 51: 8-Cloro-3-(5-fluoropentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



RMN (400 MHz, MeOD) δ H 4,41 (2H, dt, J = 48 y 6 Hz), 3,99 (2H, t, J = 8 Hz), 1,84-1,63 (4H, m), 1,52-1,40 (2H, m). m/z 273,29 [MH-].

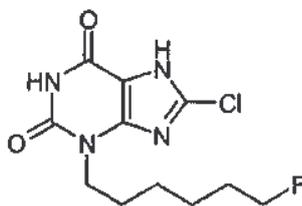
5 Ejemplo 52: 3-(3-Buten-1-il)-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)



Se agitó 8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,44 mmol) con carbonato sódico (52 mg, 0,49 mmol) en DMF seca (3 ml) durante 45 minutos, después se añadió 4-bromo-1-buteno (66 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 65 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se desgasificó minuciosamente mediante la evacuación y rellenado del recipiente con nitrógeno varias veces. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,09 mmol), la mezcla se desgasificó de nuevo y después se añadió morfolina (0,385 ml, 4,4 mmol) y se continuó agitando durante 6,5 h. Se añadieron HCl 2 M y EtOAc y el sistema de dos fases se filtró para retirar un sólido precipitado de color amarillo. La fase orgánica del filtrado se separó y se evaporó. El residuo se disolvió con calentamiento en THF-MeOH (1:1) y se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g) que se eluyó con THF-MeOH (1:1) seguido de MeOH y después de AcOH al 5% en MeOH-DCM (1:1). La fracción del producto se purificó adicionalmente por autoprep dirigida a masas para producir el compuesto del título.

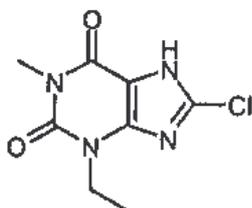
Rendimiento 27,5 mg (26%), RMN; (400 MHz, d₆-DMSO) δ H 2,40 (dt, 2H, J = 7 y 6 Hz), 3,93 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,97-5,07 (m, 2H), 5,74-5,85 (m, 1H), 11,22 (s, 1H); m/z 241 [MH+].

20 Ejemplo 53: 8-Cloro-3-(6-fluorohexil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

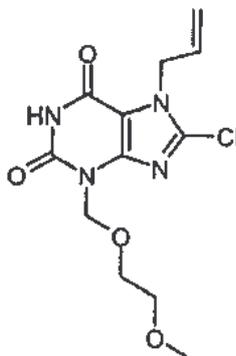


RMN; (400 MHz, MeOD) δ H 4,40 (2H, dt, 48 y 6 Hz), 3,98 (2H, t, 8 Hz), 1,80-1,60 (4H, m), 1,52-1,35 (4H, m),. m/z 287 [MH-].

Ejemplo 54: 8-Cloro-3-etil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (Comparativo)

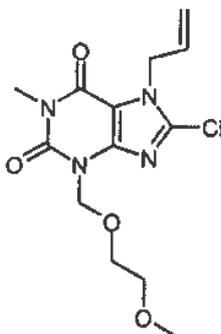


- a) 8-Cloro-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



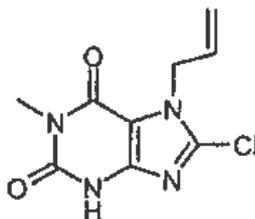
5 A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (6 g, 26,5 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió carbonato sódico (3,09 g, 29,15 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió cloruro de metoxietoximetilo (3,03 ml, 26,5 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), el extracto acuoso se extrajo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido se retiró por filtración. La concentración del filtrado produjo un aceite pardo claro que se absorbió en sílice y se purificó por SPE (Si, 50 g) eluyendo con un gradiente de 1:1 de EtOAc/ciclohexano a EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 g, 24%), m/z 315,2 [MH⁺].

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



15 A una solución de 8-cloro-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2 g, 6,37 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añadió carbonato sódico (0,743 g, 7 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,44 ml, 7 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un aceite castaño (pureza de 85%) (2,98 g, cuant.), m/z 329,2 [MH⁺].

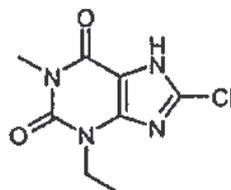
- c) 8-Cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A una solución de 8-cloro-1-metil-3-({[2-(metiloxi)etil]oxi}metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,9 g, 6,37 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió HCl ac. 5 M (20 ml). La mezcla resultante se calentó a

100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción después se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE (Si, 20 g) eluyendo con 2:3 de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,04 g, 68%). m/z 241,1 [MH⁺].

5 d) 8-Cloro-3-etil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

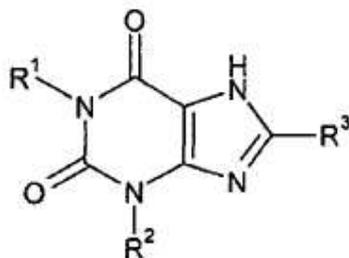


10 A una solución de 1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,42 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió carbonato sódico (58 mg, 0,54 mmol) y después de 10 minutos de agitación se añadió yoduro de etilo (0,043 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 90 horas. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno (x3), se añadió morfolina (0,37 ml, 4,3 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl ac. 2 M (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE (5 g) cargando el compuesto del título y lavándolo con MeOH antes de eluir el producto con AcOH al 5%/MeOH produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67 mg, 70%). RMN; dH (400 MHz, d₆-DMSO) 1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,97 (c, 2H, J = 7 Hz), 14,46 (1H, s a); m/z 227,2 [M-H]⁻.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- 5 R¹ representa: hidrógeno o metilo;
R² representa: n-alquilo C4-6 no sustituido;
y R³ representa cloro.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es n-pentilo.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 8-cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es 8-cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que es 8-cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de dislipidemia diabética o dislipidemia mixta.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardiaca, hipercolesteremia, aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o apoplejía.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hiperlipoproteinemia, hipercolesteremia o hipertrigliceridemia.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II.
- 35 14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia diabética o dislipidemia mixta.
- 5 16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica o apoplejía
- 10 17. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hiperlipoproteinemia, hipercolesteremia o hipertrigliceridemia
18. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II.
- 15 19. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo II.
20. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más diluyentes, excipientes o vehículos fisiológicamente aceptables.
- 20 21. Una combinación para la administración conjunta o separada, secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, comprendiendo dicha combinación un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéuticamente activo.
22. Una formulación farmacéutica que comprende:
- 25 (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) uno o más ingredientes activos seleccionados entre estatinas, fibratos, resinas de unión a ácidos biliares y ácido nicotínico; y
- (iii) uno o más diluyentes, excipientes o vehículos fisiológicamente aceptables.
- 30 23. Un método para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método:
- (i) alquilación en N3, o dialquilación en N1 y N3 de una xantina N7 protegida;
- (ii) cloración en C8; y
- (iii) desprotección
- en cualquier orden, con la condición de que la desprotección se realice después de la alquilación.