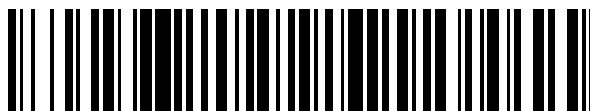


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 246**

51 Int. Cl.:

C07D 473/00	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61P 1/08	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)		
A61P 25/20	(2006.01)		
A61P 25/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2010 PCT/JP2010/065433**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11030798**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2010 E 10815393 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2476682**

54 Título: **Derivado de 8-oxodihidropurina**

30 Prioridad:

09.09.2009 JP 2009207673

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

24.07.2017

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**ADACHI, KEIJI;
NAKAI, YOKO;
FURUTA, TOMOYUKI y
FUJII, YUKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 626 246 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**Derivado de 8-oxodihidropurina****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de 8-oxodihidropurina que muestra un efecto inhibitor sobre la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (Hidrolasa de Amidas de Ácidos Grasos; en lo sucesivo denominada a veces "FAAH") y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, trastorno de ansiedad o los dolores que comprende el compuesto como ingrediente activo.

Técnica anterior

Se ha sabido durante muchos años que el cannabis muestra una variedad de acciones psicotrópicas o acciones analgésicas y se demostró claramente en la década de 1960 que tales acciones son causadas por una serie de compuestos (cannabinoide) centrados en el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). A principios de la década de 1990, se encontraron dos tipos de receptores cannabinoides (CB1 y CB2) como receptores a los que se une Δ^9 -THC, y también en 1992, se encontró N-araquidonoil etanolamina (anandamida; AEA) como cannabinoide endógeno a partir de un cerebro de cerdo. Se sabe que la anandamida es metabolizada principalmente por la FAAH. También se ha sabido que, además de la anandamida, amidas de ácidos grasos tales como palmitoiletanolamida (PEA), oleiletanolamida (OEA) y oleamida, 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y los otros son hidrolizados por la FAAH. Se ha demostrado claramente que las cantidades de estas amidas de ácidos grasos, incluyendo la anandamida se incrementan en ratón con FAAH desactivada, pero curiosamente no se ha reconocido que se observen efectos secundarios en el caso del agonista del receptor CB1, tales como catalepsia, hipotermia, hipomotilidad y sobreingesta (por ejemplo, véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 1). Asimismo, puesto que los efectos secundarios anteriormente mencionados no se observan ni siquiera en la administración de un inhibidor de FAAH, se espera que el inhibidor de FAAH sea un medicamento terapéutico con pocos efectos secundarios en comparación con el agonista del receptor CB1. De hecho, se ha informado de que el inhibidor de FAAH muestra eficacia en dolores (dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo), trastorno de ansiedad y depresión en modelos animales (por ejemplo, véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 2). Además, se ha sabido que la FAAH y las amidas de ácidos grasos como sustrato están relacionadas con diversas enfermedades. Por ejemplo, se ha sabido que la FAAH se incrementa en el cerebro de un paciente de Alzheimer, la OEA está relacionado con la regulación de la alimentación, y la oleamida está relacionada con la inducción de sueño (por ejemplo, véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 3), y también se ha informado de que el inhibidor de FAAH muestra un efecto cerebrovascular y neuro-protector, así como un efecto terapéutico sobre la thauria y la incontinencia urinaria, y un efecto terapéutico sobre vejiga hiperactiva.

Se conocen las 8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamidas para su uso en el tratamiento de la ansiedad por el documento JP2001/048882 y por el documento WO99/28320.

Se ha informado sobre un compuesto de bajo peso molecular que muestra la actividad inhibitora de la FAAH por ejemplo, derivados de 4,5-difenilimidazol (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patentes 1), derivados de ácido dioxano-2-alkilcarbámico (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patentes 2), derivados de ariléster de ácido O-aryl-N-alkilcarbámico (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patentes 3), derivados de α -cetoheterociclo (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patentes 4), derivados de biarileter urea (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patentes 5), derivados de triazolopiridina (o pirimidin)carboxamida (por ejemplo, véanse las Bibliografías de Patentes 6, 7) y también se ha informado por ejemplo sobre un compuesto de bajo peso molecular que muestra actividad de unión al receptor CB1, derivados de bencimidazolona carboxamida (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patentes 8). Pero no hay ni una descripción del presente compuesto que tiene la estructura de 8-oxodihidropurina representada por la fórmula (1), mencionada a continuación ni una sugerencia del presente compuesto en estos documentos de la técnica relacionada.

(Documentos de la técnica relacionada)

[Bibliografía de Patentes 1]: Folleto WO 02/087569
 [Bibliografía de Patentes 2]: Folleto WO 04/020430
 [Bibliografía de Patentes 3]: Folleto WO 04/033422
 [Bibliografía de Patentes 4]: Folleto WO 04/033652
 [Bibliografía de Patentes 5]: Folleto WO 08/047229
 [Bibliografía de Patentes 6]: Folleto WO 08/145839
 [Bibliografía de Patentes 7]: Folleto WO 08/145843
 [Bibliografía de Patentes 8]: Folleto WO 08/032164

(Documentos no relacionados con patentes)

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 1]: Cravatt BF et al: Proc. Natl. Acad. Sci., 98, 9371 (2001)
 [Bibliografía No Relacionada con Patentes 2]: Kathuria, S. et al: Nature Med., 9, 76 (2003)
 [Bibliografía No Relacionada con Patentes 3]: Benito C. et al.: J. Neurosci., 23, 11136 (2003)

5 Descripción de la invención

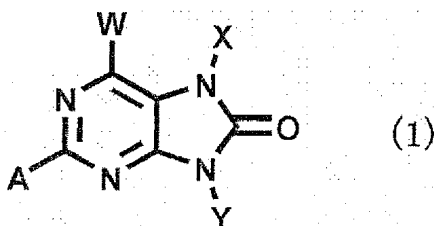
(Problemas a resolver por la invención)

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de 8-oxodihidropurina y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como un inhibidor de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) que lo comprende como ingrediente activo y un medicamento o una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores, y su uso en la preparación de un medicamento, así como compuestos para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores.

15 **(Medios para resolver los problemas)**

Los autores de la presente invención han estudiado intensamente y, como resultado, han encontrado que un derivado de 8-oxodihidropurina que tiene una estructura de urea en la posición 7 o 9, es decir, el compuesto representado por la fórmula (1) mencionada a continuación tiene una fuerte actividad inhibidora de FAAH y es por tanto útil como un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores, y por lo tanto han completado la presente invención. Esto es, la presente invención proporciona:

25 [1] Un compuesto representado por la fórmula (1) mencionada a continuación:



[en donde

30 W representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ [[cada uno de dichos grupos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆ puede estar
 35 opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros
 40 opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos amino opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heterocicloalquil(de 3 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos,
 45 grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos y grupos alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituidos]], un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10
 50 miembros opcionalmente sustituido (siempre que cada uno de dichos grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos se una en el átomo de carbono de cada anillo a un anillo de pirimidina del compuesto representado por la fórmula (1) anteriormente mencionada);

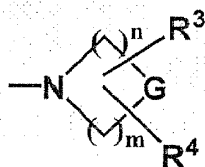
55 uno de X y Y representa un grupo representado por la fórmula [Q] :-CONR¹R² y el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o

más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos amino opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos amino opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituidos y grupos aminocarbonilo opcionalmente sustituidos]], un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo y grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o alternativamente

R¹ y R² se combinan junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R² para representar un grupo cíclico representado por la fórmula (2) mencionada a continuación:



(2)

[[en donde G representa -CH₂-, -CH=CH-, -NR⁵-, -C(=CHR⁶)-, un átomo de oxígeno o un enlace sencillo (siempre que cuando G representa -CH₂- o -CH=CH-, R³ y R⁴ se pueden unir al átomo de carbono opcional de -CH₂- o -CH=CH- en lugar de un átomo de hidrógeno).

n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3 cuando G es -NR⁵- o un átomo de oxígeno, y son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 1 a 3 cuando G es -CH₂-, -CH=CH- o -C(=CHR⁶)-, y representan ambos 1 cuando G es un enlace sencillo;

R³ y R⁴ se unen al átomo de carbono en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, y son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos]], un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ (dichos grupo alqueno C₂-C₆ y grupo alquino C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos), un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente

R³ y R⁴ se combinan para formar un grupo oxo, o R³ y R⁴ se unen al mismo átomo de carbono en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan junto con el átomo de

carbono al que están unidos para formar un anillo espiro que consiste en un carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o R³ y R⁴ se unen cada uno al átomo de carbono contiguo en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en un carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un anillo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente R³ y R⁴ se unen cada uno a un átomo de carbono no contiguo en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan para representar un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno y a continuación pueden formar un anillo de tipo puente;

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R⁶ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido]]].

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[2] El compuesto del anterior apartado [1] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde uno de X o Y representa un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos amino opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

[3] El compuesto del anterior apartado [2] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde uno de X o Y representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos y grupos alquil(1-C₆)oxi opcionalmente sustituidos) ;

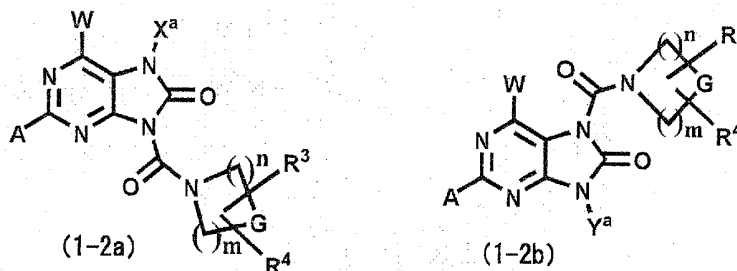
[4] El compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos amino opcionalmente sustituidos y grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

[5] El compuesto del anterior apartado [4] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos amino opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

[6] El compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [5] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos y grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos]], un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

[7] El compuesto del anterior apartado [6] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos y grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos);

[8] El compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [5] representado por la fórmula (1-2a) o (1-2b) mencionada a continuación:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[[en donde X^a y Y^a representan un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos amino opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, y A, W, n, m, G, R³ y R⁴ son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado];

[9] El compuesto del anterior apartado [8] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos];

[10] El compuesto del anterior apartado [9] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos y grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos);

[11] El compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [8] a [10] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde G representa -CH₂- y en ese caso n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 1 o 2, o alternativamente G es -NR⁵-, y R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos) o un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, y en ese caso n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3;

[12] El compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [11] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde W representa un átomo de hidrógeno;

[13] El compuesto del anterior apartado [1] seleccionado entre uno cualquiera de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

- N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(4-fenilbutil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 36);
- N-Etil-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida; (Ejemplo Núm. 60);
- 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-feniletil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 64);
- 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-fenoxietil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 65);
- 7-((4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 68);
- N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 69);

- N-(4-Fluorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 71);
- 5 N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 74);
- N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 75);
- N-[2-(3-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 76);
- 10 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 77);
- N-(4-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 78);
- 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 81);
- 15 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 83);
- N-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 90);
- 20 N-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 91);
- 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 92);
- 2-(3-Metoxifenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 93);
- 25 7-({4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 94);
- 7-({4-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 95);
- 30 7-({4-[2-(4-Fluorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 96);
- 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 104);
- 35 N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 105);
- N-[2-(Ciclohex-1-en-1-il)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 106);
- N-(2-Ciclohexiletíl)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 109);
- 40 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 110);
- 7-({4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 112);
- N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 113);
- 45 N-[2-(Ciclopropilmetoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 116);
- 2-(3-Metoxifenil)-7-({4-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 118);
- 7-{{4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 135);
- 50 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 141);
- 7-{{4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il}carbonil}-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 142);
- 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 144);
- 55 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 145);
- N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 146);
- 60 7-({4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 147);
- N,N,9-Trimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 148);
- 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 149);

- N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 150);
- N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 151);
- 5 7-((4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il)carbonil)-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 152);
- N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-propil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 154);
- 2-Butil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 155);
- 2-Bencil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 158);
- 10 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 164);
- 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 165);
- 2-(2-Fluoropiridin-4-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 215);
- N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 220);
- N-Etil-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 221);
- 15 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 222);
- N-(2-Ciclohexil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 223);
- N-Etil-2-(3-metoxibencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 277);
- 20 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 312);
- 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 313);
- N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 326);
- 2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 338);
- 25 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 339);
- 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 401);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 438);
- 30 7-[[3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 439);
- 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 440);
- 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 441);
- 35 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 443);
- 7-[[3-(2-Clorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 453);
- 7-[[3-[4-(Benciloxi)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 456);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 458);
- 7-[[3R]-3-(4-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 480);
- 45 7-[[3S]-3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 482);
- 7-[[3S]-3-(2-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 483);
- 50 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S]-3-(4-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 484);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S]-3-(3-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 485);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S]-3-(2-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 486);
- 7-[[3R]-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 487);
- 7-[[3S]-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 489);
- 60 7-[[3S]-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 490);
- 7-[[3S]-3-(2-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 491);
- 2-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 497);

- 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 533);
 2-{2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil}-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 538);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 587);
 2-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 641);
 7-Etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 644);
 7-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 645);
 2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 646);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 647);
 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 648);
 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 660); y
 2-(Metoximetil)-9-propil-7-([3-(3-(trifluorometil)fenil]azetidín-1-il)carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 662);

[14] El compuesto del anterior apartado [1] seleccionado entre uno cualquiera de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

- N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(4-fenilbutil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 36);
 2-{3-Metoxifenil}-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-feniletíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 64);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-fenoxietíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 65);
 7-[[4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidín-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 68);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 69);
 N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 74);
 N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 75);
 N-[2-(3-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 76);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 77);
 N-(4-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 78);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 83);
 N-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 90);
 N-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 91);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 92);
 2-(3-Metoxifenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 93);
 7-[[4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridín-1(2H)-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 94);
 7-[[4-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridín-1(2H)-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 95);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 104); N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 105);
 N-[2-(Ciclohex-1-en-1-il)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 106);
 N-(2-Ciclohexiletíl)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 109);
 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 110);
 7-[[4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]piperidín-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 112);
 N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 113);
 N-[2-(Ciclopropilmetoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 116);

- 2-(3-Metoxifenil)-7-({4-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 118);
 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 144);
- 5 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 145);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 146);
- 10 7-{{4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 147);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 150);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 151);
- 15 7-{{4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 152);
 2-Butil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 155);
 2-Bencil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 158);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 165);
- 20 N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 220);
 N-Etil-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 221);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 222);
 N-(2-Ciclohexiletil)-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 223);
- 25 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 326);
 2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 338);
 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 339);
- 30 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 401);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 438);
 7-{{3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il}carbonil}-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 439);
- 35 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 440);
 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 441);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 443);
- 40 7-[[3-(2-Clorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 453);
 7-{{3-[4-(Benciloxi)fenil]azetidín-1-il}carbonil}-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 456);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-{{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]azetidín-1-il}carbonil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 458);
- 45 7-[[3R)-3-(4-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 480);
 7-[[3S)-3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 482);
- 50 7-[[3S)-3-(2-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 483);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(4-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 484);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 485);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 486);
- 55 7-[[3R)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 487);
 7-[[3S)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 489);
 7-[[3S)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 490);
 7-[[3S)-3-(2-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo

Núm. 491);

2-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 497);

2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 533); 2-[2-

5 [4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 538);

9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 587);

2-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 641);

7-Etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 644);

7-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 645);

2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 646);

10 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 647);

2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 648);

7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 660); y

15 2-(Metoximetil)-9-propil-7-((3-[3-(trifluorometil)fenil]azetidín-1-il)carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 662);

[15] Un medicamento que comprende como ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [14] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[16] El medicamento del anterior apartado [15] para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores;

[17] El medicamento del anterior apartado [16] para su uso en el tratamiento o la profilaxis de los dolores;

[18] Un inhibidor de hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) que comprende como ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [14] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[19] Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [14] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

[20] La composición farmacéutica del anterior apartado [19] para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores;

[21] Un uso del compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [14] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores;

[22] El compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [14] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende el mismo como ingrediente activo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores; y

[23] Un compuesto de cualquiera de los anteriores apartados para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [14] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente que lo necesite.

[Efecto de la invención]

La presente invención proporciona un inhibidor de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) que comprende un derivado de 8-oxodihidropurina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo. El inhibidor de FAAH de la presente invención es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores.

Modo de llevar a cabo la invención

Un término "un átomo de halógeno" que se va a utilizar en la presente memoria incluye átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El término "grupo alquilo" que se usa en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada y, específicamente, incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. El grupo alquilo incluye usualmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono. En la presente memoria, por ejemplo, C₁-C₆ representa un número de carbonos de 1 a 6, C₁-C₄ representa un número de carbonos de 1 a 4, y C₆ representa un número de carbonos de 6, En el caso de los otros números, estos se pueden leer de manera similar.

El término "un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" significa además del grupo alquilo anteriormente mencionado, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada sustituido con los mismos o diferentes uno a cinco átomos de halógeno, y específicamente incluye además de los ejemplos específicos del grupo alquilo anteriormente mencionado, por ejemplo, un grupo haloalquilo tal como un grupo difluorometilo, un grupo

trifluorometilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo pentafluoroetilo y un grupo 3,3,3-trifluoropropilo. El grupo haloalquilo incluye usualmente un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 El término "grupo alqueno" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado alifático insaturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o dos o más dobles enlaces, e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 1-propeno, un grupo 2-propeno, grupo 1-metilvinilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 1-etilvinilo, un grupo 1-metil-2-propeno, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-metil-1-propeno, un grupo 2-metil-2-propeno, un grupo 1-penteno y un grupo 1-hexeno. El grupo
10 alqueno incluye usualmente un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alqueno que tiene 2 a 4 átomos de carbono.

El término "grupo alquino" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado alifático insaturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o dos o más triple enlaces, e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo etino, un grupo 1-propino, un grupo 2-propino, un grupo 1-butino, un grupo 1-metil-2-propino, grupo 3-butino, un grupo 1-pentino y un grupo 1-hexino. El grupo alquino incluye usualmente un grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alquino que tiene
15 2 a 4 átomos de carbono.

20 El término "grupo alquilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo oxi sustituido con el grupo alquilo anteriormente mencionado, e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-metiletoxí, un grupo butoxi, un grupo 1-metilpropoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 1,1-dimetil-etoxi, un grupo pentoxi y un grupo hexiloxi. El radical alquilo del grupo alquilo incluye usualmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de
25 carbono.

El término "grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno" significa además del grupo alquilo anteriormente mencionado, un grupo haloalquilo de cadena lineal o cadena ramificada sustituido con los mismos o diferentes uno o cinco átomos de halógeno, y específicamente incluye además de los ejemplos específicos del grupo alquilo anteriormente mencionado, por ejemplo, un grupo haloalquilo tal como un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo pentafluoroetoxi y un grupo 3,3,3-trifluoropropoxi. El radical haloalquilo del grupo haloalquilo incluye usualmente un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4
30 átomos de carbono.

35 El término "grupo cicloalquilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo carbocíclico alifático monocíclico saturado o un grupo carbocíclico alifático bicíclico saturado donde carbociclo alifático saturado, carbociclo alifático insaturado, heterociclo alifático saturado, heterociclo alifático insaturado, anillo aromático o heterociclo aromático se fusionan al grupo carbocíclico alifático saturado monocíclico, e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo y un grupo biciclo[3,2,0]heptilo. El grupo cicloalquilo incluye usualmente un grupo cicloalquilo C₃-C₈, y preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

45 El término "grupo cicloalquilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo oxi sustituido con el grupo cicloalquilo anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi. El grupo cicloalquilo incluye usualmente un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi, y preferiblemente un grupo cicloalquil(C₃-C₆)oxi.

50 El término "grupo cicloalquil(alquil)oxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo alquilo sustituido con el "grupo cicloalquilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo ciclohexilmetiloxi, un grupo ciclopentilmetiloxi, un grupo ciclobutilmetiloxi, un grupo ciclohexiletiloxi, un grupo ciclohexilpropiloxi, un grupo ciclopentiletiloxi y un grupo ciclopentilpropiloxi. El grupo cicloalquil(alquil)oxi incluye usualmente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₈, y preferiblemente un grupo alquilo(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆. El grupo cicloalquil(alquil)oxi sustituido significa un grupo cicloalquil(alquilo)oxi donde radical cicloalquilo del grupo cicloalquil(alquil)oxi está sustituido con uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del siguiente Sustituyente (β) mencionado a continuación.

60 El término "grupo cicloalqueno" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo carbocíclico alifático insaturado monocíclico que tiene uno o dos o más dobles enlaces en el anillo o un grupo carbocíclico alifático insaturado bicíclico donde carbociclo alifático saturado, carbociclo alifático insaturado, heterociclo alifático saturado, heterociclo alifático insaturado, anillo aromático o heterociclo aromático se fusionan al grupo monocíclico insaturado alifático carbocíclico (siempre que la posición del doble enlace no esté particularmente limitada con tal que el compuesto resultante sea químicamente estable), e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo ciclobuteno, un

grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo y un grupo ciclooctenilo. El grupo cicloalquenilo incluye usualmente un grupo cicloalquenilo de 4 a 10 miembros, preferiblemente un grupo cicloalquenilo 4 a 6 miembros, y más preferiblemente un grupo cicloalquenilo de 5 ó 6 miembros.

5 El término "grupo heterocicloalquilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo heterocíclico alifático saturado monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre o un grupo heterocíclico alifático saturado bicíclico donde carbociclo alifático saturado, carbociclo alifático insaturado, heterociclo saturado alifático, heterociclo alifático saturado, anillo aromático o heterociclo aromático se fusionan al grupo heterocíclico alifático saturado monocíclico (siempre que la posición del heteroátomo en el anillo no esté particularmente limitada con tal que el compuesto resultante sea químicamente estable), e incluye específicamente por ejemplo, un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo perhidroazepínico, un grupo perhidroazocínico, un grupo perhidroazonínico, un grupo perhidroazecínico, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiránico, un grupo morfolínico, un grupo tiomorfolínico, un grupo 1,4-dioxanilo. El grupo heterocicloalquilo incluye usualmente un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros y preferiblemente un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros (tal como un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo perhidroazepínico, un grupo perhidroazocínico, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiránico, un grupo morfolínico, un grupo morfolino, tiomorfolínico, un grupo 1,4-dioxanilo), y más preferiblemente un grupo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros (tal como un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropiránico, un grupo morfolínico, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolínico, un grupo 1,4-dioxanilo).

25 El término "grupo heterocicloalquiloxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo oxi sustituido con el "grupo heterocicloalquilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente por ejemplo, un grupo 3-pirrolidiniloxi y un grupo 3- o 4-piperidiloxi. El grupo heterocicloalquiloxi incluye usualmente un grupo oxi sustituido con un grupo heterocicloalquilo 3 a 10 miembros, y preferiblemente un grupo oxi sustituido con un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros.

30 El término "grupo heterocicloalquil(alquil)oxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo alquiloxi sustituido con el "grupo heterocicloalquilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo 3-pirrolidinilmetiloxi, un grupo 3- o 4-piperidilmetiloxi, un grupo piperidinometiloxi, un grupo N-piperazinilmetiloxi, un grupo 1-, 2- o 3-pirrolidiniletiloxi y un grupo 1-, 2- o 3-pirrolidinilpropiloxi. El grupo heterocicloalquil(alquilo)oxi incluye usualmente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, y preferiblemente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros. El grupo heterocicloalquil(alquil)oxi sustituido significa un grupo heterocicloalquil(alquil)oxi donde el radical heterocicloalquilo del grupo heterocicloalquil(alquil)oxi está sustituido con uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (β) mencionado a continuación.

40 El término "grupo heterocicloalquenilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo heterocíclico alifático insaturado monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre y que tiene de 1 a 3 dobles enlaces o un grupo heterocíclico alifático insaturado bicíclico donde carbociclo alifático saturado, carbociclo alifático insaturado, heterociclo alifático saturado, heterociclo alifático insaturado, anillo aromático o heterociclo aromático están fusionados al grupo alifático insaturado monocíclico heterocíclico (siempre que la posición del heteroátomo y el doble enlace en el anillo no estén particularmente limitados con tal que el compuesto resultante sea químicamente estable), e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo pirrolinilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo imidazolinilo y grupo tetrahidroisoquinolilo y preferiblemente un grupo 3-pirrolinilo, un grupo 3-tetrahidropiridilo y un grupo 2-imidazolinilo. El grupo heterocicloalquenilo incluye usualmente un grupo heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, preferiblemente un grupo heterocicloalquenilo 5 a 8 miembros, y más preferiblemente un grupo heterocicloalquenilo de 5 o 6 miembros.

55 El término "grupo arilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo anular aromático monocíclico o un grupo anular aromático bicíclico donde carbociclo alifático saturado, carbociclo alifático insaturado, heterociclo alifático saturado, heterociclo alifático insaturado o anillo aromático se fusionan al anillo aromático monocíclico, e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo. El grupo arilo incluye usualmente un grupo arilo C₆-C₁₀ y preferiblemente un grupo arilo C₆ o C₁₀.

60 El término "grupo heteroarilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre o un grupo heterocíclico aromático bicíclico donde carbociclo alifático saturado, carbociclo alifático insaturado, heterociclo alifático saturado, heterociclo alifático insaturado, anillo aromático o heterociclo aromático se fusionan al grupo aromático monocíclico heterocíclico (siempre que la posición del heteroátomo en el anillo no esté particularmente limitada con tal que el compuesto resultante sea químicamente estable), e incluye específicamente por ejemplo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo

isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo furazanilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo indolizínilo y un grupo indazolilo. El grupo heteroarilo incluye usualmente un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros y preferiblemente un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

El término "grupo alquilcarbonilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo carbonilo sustituido con el "grupo alquilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butirilo. El grupo alquilcarbonilo incluye usualmente un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. En la presente memoria, por ejemplo, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo o un grupo alquil(C₁-C₄)carbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos átomos, respectivamente.

El término "grupo alquioxycarbonilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo carbonilo sustituido con el "grupo alquiloxi" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo y un grupo butoxycarbonilo. El grupo alquioxycarbonilo incluye usualmente un grupo oxycarbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo oxycarbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. En la presente memoria, por ejemplo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxycarbonilo o un grupo alquil(C₁-C₄)oxycarbonilo significa un grupo oxycarbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo oxycarbonilo sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbonos, respectivamente.

El término "grupo arilcarbonilo", que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo carbonilo sustituido con el "grupo arilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo benzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo 1-naftoilo y un grupo 2-naftoilo. El grupo arilcarbonilo incluye usualmente un grupo aril(C₆-C₁₀)carbonilo y preferiblemente un grupo aril(C₆ o C₁₀)carbonilo. En la presente memoria, por ejemplo, un grupo aril(C₆-C₁₀)carbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un grupo arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono.

El término "grupo ariloxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo oxi sustituido con el "grupo arilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo feniloxi, un grupo 1-naftiloxi y un grupo 2-naftiloxi. El grupo ariloxi incluye usualmente un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi y preferiblemente un grupo aril(C₆ o C₁₀)oxi.

El término "grupo aril(alquil)oxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo alquiloxi sustituido con el "grupo arilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo benciloxi. El grupo aril(alquil)oxi incluye usualmente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo arilo monocíclico o bicíclico C₆-C₁₀ y preferiblemente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo arilo monocíclico C₆ o un grupo arilo bicíclico C₁₀. El grupo aril(alquil)oxi sustituido significa un grupo aril(alquil)oxi, donde un radical arilo en el grupo aril(alquil)oxi está sustituido con uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (β) mencionado a continuación.

El término "grupo heteroariloxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo oxi sustituido con el "grupo heteroarilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo tiazoliloxi, un grupo imidazoliloxi, un grupo pirazoliloxi, un grupo piridiloxi, un grupo pirimidiniloxi y un grupo indoliloxi. El grupo heteroariloxi incluye usualmente un grupo heteroariloxi o monocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros y preferiblemente un grupo heteroariloxi monocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo heteroariloxi bicíclico de 9 o 10 miembros.

El término "grupo heteroaril(alquil)oxi" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo alquiloxi sustituido con el "grupo heteroarilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo 2-, 3- o 4-piridilmetiloxi. El grupo heteroaril(alquil)oxi incluye usualmente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, y preferiblemente un grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros. El grupo heteroaril(alquil)oxi sustituido significa un grupo heteroaril(alquil)oxi donde un radical heteroarilo en el grupo heteroaril(alquil)oxi está sustituido con uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (β) mencionado a continuación.

El término "grupo alquiltio" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo tio sustituido con el "grupo alquilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo 1-metiletiltio, un grupo butiltio, un grupo 1-metilpropiltio, un grupo 2-metilpropiltio, un grupo 1,1-dimetiletiltio, un grupo pentiltio y un grupo hexiltio. El grupo alquiltio incluye usualmente un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

El término "grupo alquilsulfonilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo sulfonilo sustituido

con el "grupo alquilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo 1-metiletilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo 1-metilpropilsulfonilo, un grupo 2-metilpropilsulfonilo, un grupo 1,1-dimetiletilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo y un grupo hexilsulfonilo. El grupo alquilsulfonilo incluye usualmente un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "grupo arilsulfonilo" que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo sulfonilo sustituido con el "grupo arilo" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilo, un grupo 4-metilfenilsulfonilo, un grupo 1-naftilsulfonilo y un grupo 2-naftilsulfonilo. El grupo arilsulfonilo incluye usualmente un grupo aril(C₆-C₁₀)sulfonilo y preferiblemente un grupo aril(C₆ o C₁₀)sulfonilo.

Cuando el grupo o radical "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo" está sustituido, el sustituyente incluye uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (α) mencionado a continuación a menos que se indique lo contrario específicamente:

Sustituyente (α)

átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupo heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, grupo arilo C₆-C₁₀, grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, grupo hidroxilo, grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi, grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupo aril(C₆-C₁₀)oxi, grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros, grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)oxi, grupo heterocicloalquil(C₃ a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆)oxi, grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, un grupo amino (dicho grupo amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo C₆-C₁₀ y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, o, alternativamente, dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros), un grupo alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo, un grupo aminocarbonilo (el radical amino de dicho grupo aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo C₆-C₁₀ y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alternativamente dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros).

Preferiblemente, están incluidos uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (α') mencionado a continuación:

Sustituyente (α')

átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupo arilo C₆-C₁₀, grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, grupo hidroxilo, grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, un grupo amino (dicho grupo amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, grupo arilo C₆-C₁₀ y grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, o, alternativamente, dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros).

Cuando el grupo o radical "cicloalquilo", "cicloalquenilo", "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo", o "carbociclo alifático saturado", "carbociclo alifático insaturado", "heterociclo alifático saturado" y "heterociclo alifático insaturado", están sustituidos, el sustituyente incluye uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (β) mencionado a continuación a menos que se indique lo contrario específicamente:

Sustituyente (β)

grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupo arilo C₆-C₁₀, grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, grupo hidroxilo, grupo alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi, grupo aril(C₆-C₁₀)oxi, grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros, grupo aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi y grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, un grupo amino (dicho grupo amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, grupo arilo C₆-C₁₀ y grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, o, alternativamente, dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al

que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros), grupo carboxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo carbamoilo, grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, grupo alquil(C₁-C₆)carboniloxi, grupo alquil(C₁-C₆)carboniloxi, grupo alquil(C₁-C₆)tio, grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, grupo aril(C₆-C₁₀)carbonilo, grupo aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, grupo cicloalquil(alquil)oxi.

5 Cuando el grupo o radical "arilo" o "heteroarilo" en el "grupo arilo", "grupo heteroarilo", "grupo ariloxi", "grupo heteroariloxi", "grupo arilalquiloxi" y "grupo heteroarilalquiloxi", o "anillo aromático" o "heterociclo aromático" está sustituido, el sustituyente incluye los mismos o diferentes uno a cinco sustituyentes seleccionados entre los Sustituyentes (β) anteriormente mencionados a menos que se indique lo contrario específicamente:

10 El término "grupo amino opcionalmente sustituido", que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo amino no sustituido, un grupo amino mono- o di-sustituido sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo del Sustituyente (γ), mencionado a continuación o un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros en que dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar, e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo etil-metilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo y un grupo piperazinilo.

20 Sustituyente (γ)

grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, grupo arilo C₆-C₁₀, grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros; siempre que el "grupo amino opcionalmente sustituido" esté sustituido en el "grupo alquilo", "grupo alquenilo", "grupo alquinilo", "grupo cicloalquilo", "grupo cicloalquenilo", "grupo heterocicloalquilo" o "grupo heterocicloalquenilo", cualquier otro heteroátomo no se una al átomo de carbono al que se une el grupo amino.

30 El término "grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido", que se va a utilizar en la presente memoria significa un grupo carbonilo sustituido con el "grupo amino opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado e incluye específicamente, por ejemplo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo propilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo etilmetilaminocarbonilo, un grupo bencilmetilaminocarbonilo, un grupo pirrolidinilcarbonilo, un grupo piperidilcarbonilo y grupo piperazinilcarbonilo.

35 El término "carbociclo alifático saturado" que se va a utilizar en la presente memoria, significa un carbociclo alifático saturado monocíclico o bicíclico, e incluye específicamente, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y biciclo[3,2,0]heptano. El carbociclo alifático saturado incluye generalmente un carbociclo alifático saturado de 3 a 8 miembros, y preferiblemente un carbociclo alifático saturado de 3 a 6 miembros.

40 El término "carbociclo alifático insaturado" que se va a utilizar en la presente memoria significa un carbociclo alifático insaturado monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos o más de dobles enlaces en el anillo (siempre que la posición del doble enlace no esté particularmente limitada con tal que el compuesto resultante sea químicamente estable), e incluye específicamente, por ejemplo, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno. El carbociclo alifático insaturado incluye usualmente un carbociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros, preferiblemente un carbociclo alifático insaturado de 4 a 6 miembros y más preferiblemente un carbociclo alifático insaturado de 5 o 6 miembros.

50 El término "heterociclo alifático saturado" que se va a utilizar en la presente memoria, significa un heterociclo alifático saturado monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (siempre que la posición del heteroátomo no esté particularmente limitada con tal que el compuesto resultante sea químicamente estable) e incluye específicamente, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, perhidroazepina, perhidroazocina, perhidroazonina, perhidroazecina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina y 1,4-dioxano. El heterociclo alifático saturado incluye usualmente un heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros, preferiblemente un heterociclo alifático saturado de 4 a 8 miembros (tal como azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, perhidroazepina, perhidroazocina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,4-dioxano), y más preferiblemente un heterociclo alifático saturado de 4 a 6 miembros (tal como azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,4-dioxano).

60 El término "heterociclo alifático insaturado" que se va a utilizar en la presente memoria, significa un heterociclo alifático insaturado monocíclico o bicíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre y que tiene de uno a tres dobles enlaces (siempre que cada posición del heteroátomo y el doble enlace no esté particularmente limitada con tal que el compuesto resultante sea estable químicamente) e incluye específicamente, por ejemplo, pirrolina, tetrahidropiridina, imidazolina y

tetrahidroisoquinolina, y preferiblemente 3-pirrolina, 3-tetrahidropiridina y 2-imidazolina. El heterociclo alifático insaturado incluye usualmente un heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros, preferiblemente un heterociclo alifático insaturado de 5 a 8 miembros y más preferiblemente un heterociclo alifático insaturado de 5 a 6 miembros.

- 5 El "anillo aromático" que se va a utilizar en la presente memoria significa un carbociclo aromático monocíclico o bicíclico e incluye específicamente, por ejemplo, benceno y naftaleno. El anillo aromático incluye usualmente un anillo aromático C₆-C₁₀ y preferiblemente un anillo aromático C₆ o C₁₀.

10 El término "heterociclo aromático" que se va a utilizar en la presente memoria, significa un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre (siempre que la posición del heteroátomo no esté particularmente limitada, con tal que el compuesto resultante sea estable químicamente) e incluye específicamente, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, furazano, oxadiazol, triazol, piridina, pirimidina, pirazina, indol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol, benzofurano, indolizina e indazol. El heterociclo aromático incluye usualmente un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros y preferiblemente un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros.

En el presente compuesto representado por la fórmula general (1), el sustituyente preferido es el siguiente:

- 20 W representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido con átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

- 25 Los ejemplos específicos de W incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y otros.

30 A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ [[dichos grupo alquilo C₁-C₆, grupo alqueno C₂-C₆ y grupo alquino C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo amina opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo heterocicloalquil(de 3 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆)oxi sustituido, heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituido], un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido (siempre que cada uno de dichos grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido se una a cualquier átomo de carbono de cada anillo de pirimidina en el compuesto representado por la fórmula (1) anteriormente mencionada).

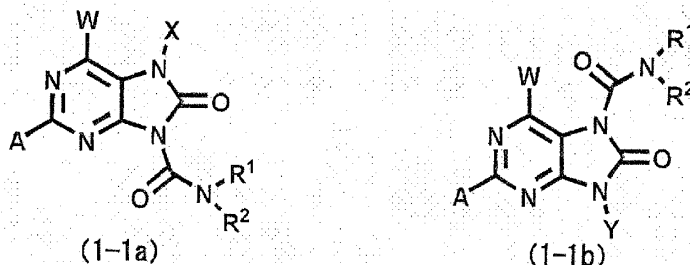
50 Preferiblemente A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo amina opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

60 Más preferiblemente A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo amina opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros

opcionalmente sustituido.

Los ejemplos específicos de A incluyen grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo feniletilo, un grupo feniletlenilo, un grupo 2-, 3- o 4-metoxifenilo, un grupo 2-, 3- o 4-trifluorometilfenilo, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 2-, 3- o 4-clorofeniletilo, un grupo 2-, 3- o 4-fluorofeniletilo, un grupo 2-, 3- o 4-clorofeniletlenilo, un grupo 2-, 3- o 4-fluorofeniletlenilo, un grupo 3,4-diclorofeniletilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo 2-, 3- o 4-fluoropiridilo, un grupo 2-, 3- o 4-metoxibencilo, un grupo 2-, 3- o 4-trifluorometilfeniletilo, un grupo 3,5-difluorofeniletilo, un grupo 2,2-difluoroetoxifeniletilo y otros.

El compuesto representado por la fórmula (1-1a) o (1-1b) mencionada a continuación:



en donde uno de X e Y representan un grupo representado por la fórmula [Q]: -CONR¹R² y

X, Y, A, W, R¹ y R² son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado,

sal o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está incluido en la presente invención.

Entre X e Y, el otro de X (denominado a veces X^a) o Y (denominado a veces Y³) no siendo ambos [Q]:-CONR¹R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido,

preferiblemente un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido).

Los ejemplos específicos incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo ciclopropilo y otros.

En la fórmula [Q] anteriormente mencionada.

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituido, y un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido (siempre que en dicho grupo alquilo C₁-C₆, el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno del grupo amida que se incluye en la fórmula [Q] anteriormente mencionada no esté sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido y un grupo amino

opcionalmente sustituido)], un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido (siempre que cada uno de dichos grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido se una en cualquier átomo de carbono en cada anillo al átomo de nitrógeno en el grupo amida que se incluye en la fórmula [Q] anteriormente mencionada).

Preferiblemente R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido y un grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido]], un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Más preferiblemente R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido y un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido).

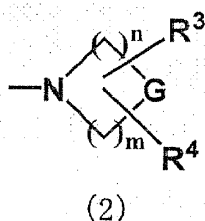
Los ejemplos específicos de R¹ incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo feniletilo, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo ciclohexilo, un grupo hidroxietilo, un grupo metoxietilo y otros.

R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido (siempre que el átomo de carbono adyacente al grupo amida que se incluye en la fórmula [Q] anteriormente mencionada no está sustituido con un grupo hidroxilo y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido)], o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido,

preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄,

Los ejemplos específicos de R² incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo ciclopropilo, un grupo metoxietilo y otros.

Asimismo R¹ y R² pueden combinarse junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo cíclico representado por la fórmula (2) mencionada a continuación:



En la fórmula (2) anteriormente mencionada, G representa-CH₂-, -CH=CH-, -NR⁵-, -C(=CHR⁶)-, un átomo de oxígeno o un enlace sencillo, preferiblemente-CH₂-, -NR⁵- o un enlace sencillo, y más preferiblemente-CH₂- o -NR⁵-(siempre que cuando G es-CH₂- o -CH=CH-, R³ y R⁴ se puede unir a un átomo de carbono opcional de-CH₂- o -CH=CH- como G en lugar de un átomo de hidrógeno).

Cuando G representa-NR⁵- o un átomo de oxígeno, n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3, y cuando G representa-CH₂-, -CH=CH- o -C(=CHR⁶)-, n y m son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 1 a 3 y preferiblemente 1 o 2, y cuando G representa un enlace sencillo, n y m son ambos 1.

R³ y R⁴ se unen al átomo de carbono en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo

alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo hidroxil, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono en el anillo del grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o en un átomo de nitrógeno del grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido cuando dicho grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido contiene un átomo de nitrógeno) y un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido]], un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alqueno C₂-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido), un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido (dichos grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono en cada anillo, o en un átomo de nitrógeno en el anillo del grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y el grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido cuando dichos grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido contienen un átomo de nitrógeno); o alternativamente

R³ y R⁴ se combinan entre sí para formar un grupo oxo (en este caso, G representa preferiblemente -CH₂-), o R³ y R⁴ se unen al mismo átomo de carbono en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, y se combinan junto con el átomo de carbono para formar un anillo espiro seleccionado del grupo que consiste en carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido, carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente cada uno de R³ y R⁴ se une al átomo de carbono contiguo en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan junto con los átomos de carbono para formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido, carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, anillo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y heterociclo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente cada uno de R³ y R⁴ se une al átomo de carbono no contiguo diferente en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, y se combina junto con los átomos de carbono para representar un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno y a continuación pueden formar un anillo de tipo puente.

Preferiblemente R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido y un grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido]].

Más preferiblemente, R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido y un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido).

Los ejemplos específicos de R³ y R⁴ incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un

grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo fenilo, un grupo metoximetilo, un grupo feniletilo, un grupo fluorofeniletilo, un grupo clorofeniletilo, un grupo metoxifeniletilo, un grupo 2-, 3- o 4-fluorofenoximetilo, un grupo 2-, 3- o 4-fluorofenoxi, un grupo 2-, 3- o 4-metoxifenoxi, o un grupo 2-, 3- 4-fluorofenilo y otros.

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más un grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos) o un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, y

más preferiblemente un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido.

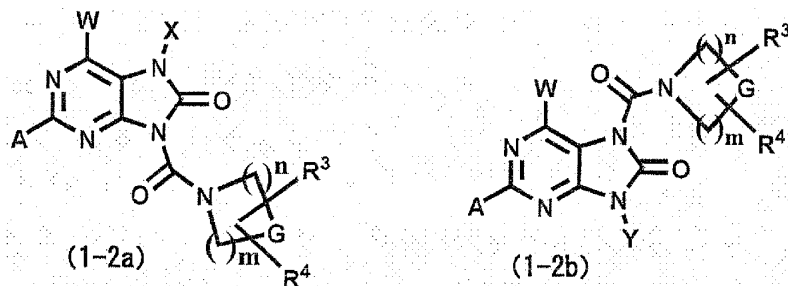
Los ejemplos específicos de R⁵ incluyen un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo fenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo feniletilo y otros.

R⁶ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, y preferiblemente un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido.

Los ejemplos específicos de R⁶ incluyen un grupo fenilo, un grupo 2-, 3- o 4-fluorofenilo y otros.

Los ejemplos específicos del grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada incluyen un grupo azetidinio, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo difluoroazetidinio, un grupo 2- o 3-metilpirrolidinilo, un grupo 3-fenilpirrolidinilo, un grupo 4-metilpiperidilo, un grupo 4-fenilpiperidilo, un grupo 4-fenilazetidinio, un grupo 4-fenoxiazetidinio, un grupo 3-fenoxipirrolidinilo y otros.

En estos casos, el compuesto representado por la fórmula (1-2a) o (1-2b) mencionada a continuación:



en donde X, Y, A, W, n, m, G, R³ y R⁴ son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está incluido en la presente invención.

Los ejemplos específicos de la fórmula [Q] anteriormente mencionada incluyen un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo etilmetilaminocarbonilo, un grupo bencilmetilaminocarbonilo, un grupo metil(2-fenil)etilaminocarbonilo, un grupo azetidincarbonilo, un grupo pirrolidinocarbonilo, un grupo piperidinocarbonilo y otros.

Entre el presente compuesto representado por la fórmula general (1), el compuesto preferido incluye el compuesto mencionado a continuación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto en donde

A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10

miembros opcionalmente sustituido.

uno de X e Y representa un grupo representado por la fórmula [Q]:-CONR¹R² y el otro representa un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido.

10 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido y un grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido]], un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente R¹ y R² se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, y W, R², G, R³, R⁴, n, m, R⁵ y R⁶ son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado.

Preferiblemente, el compuesto en donde

A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

uno de X e Y representa el grupo representado por la fórmula [Q]:-CONR¹R² y el otro representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido).

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido y un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido), o alternativamente R¹ y R² se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, y W, R², G, R³, R⁴, n, m, R⁵ y R⁶ son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado;

Más preferiblemente, el compuesto en donde

A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alqueno C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

uno de X e Y representa el grupo representado por la fórmula [Q]:-CONR¹R² y el otro representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido y un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido).

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido y un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido), o alternativamente R¹ y R² se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, W representa un átomo de hidrógeno, y R², G, R³, R⁴, n, m, R⁵ y R⁶ son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado.

Entre los grupos cíclicos representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, el grupo cíclico preferido incluye

el grupo cíclico mencionado a continuación.

El grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada en donde

5 R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C_6-C_{10})oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_1-C_6 [[dicho grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C_1-C_6)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C_3-C_8)oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C_6-C_{10})oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)oxi sustituido y un grupo heteroarilo(de 5 a 10 miembros)alquil(C_1-C_6)oxi sustituido]],
 10 G representa- CH_2- , n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 1 o 2, o G representa- NR^5- y R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 (dicho grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido) o un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, y n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3.

Preferiblemente, el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada en donde

20 R^3 y R^4 son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un grupo aril(C_6-C_{10})oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_1-C_6 (dicho grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C_6-C_{10})oxi opcionalmente sustituido y un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido), G representa- CH_2- , n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 1 o 2, o G representa- NR^5- , R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 (dicho grupo alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido) o un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3.

Los ejemplos específicos del presente compuesto incluyen los compuestos descritos en los Ejemplos mencionados a continuación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y particularmente los compuestos preferidos incluyen los compuestos descritos en los Grupos de Compuestos (A) a (C) y (A') a (C') mencionados a continuación.
 35 Los compuestos más preferidos incluyen los compuestos descritos en el Grupo de Compuestos (B') o Grupo de Compuestos (C') mencionados a continuación y además los compuestos preferidos incluyen los compuestos descritos en el Grupo de Compuestos (C') mencionado a continuación.

Grupo de compuestos (A)

40 2-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 8);
 9-Metil-2-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 9);
 9-Metil-2-(2-feniletil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 11);
 45 2-[2-(4-Metoxiprenil)etil]-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 12);
 2-(4-Clorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 20);
 9-Metil-2-fenil-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 33);
 N-Metil-N-[(9-metil-8-oxo-2-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)carbonil]glicinato de etilo (Ejemplo Núm. 37);
 N-(2-Metoxietil)-N,9-dimetil-8-oxo-2-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 39);
 50 9-Metil-2-fenil-7-[(4-[5-(trifluorometil)-piridin-2-il]piperazin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 50);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 61);
 7-[(4-Bencilpiperidin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 66);
 N-(3-Metoxibencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 73);
 55 N-(3-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 79);
 N-(4-Metoxibencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 80);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[3-(trifluorometil)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 82);
 60 7-[(4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 85);
 N-Bencil-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 88);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[(4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

- (Ejemplo Núm. 89);
 7-[(4-ciclohexilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 97);
 7-[(4-ciclopentilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 98);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-propil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 107);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-N-(2-metilpropil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 108);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(piridin-2-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 114);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(piridin-4-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 115);
 7-[[4-(2-Metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 119);
 7-[[4-(3-Metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 121);
 7-[[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 122);
 7-[[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 125);
 7-[[4-(2-Clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 127);
 9-Metil-7-[[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 130);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,2,9-trimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 157);
 2-(2,2-Dimetilpropil)-N-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 160);
 2-Butil-N-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 161);
 2-ciclohexil-N-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 162);
 2-(3-Fluorofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 167);
 9-Metil-2-(3-metilfenil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 170);
 7-Metil-2-fenil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 224);
 2-(4-Fluorofenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 227);
 7-Metil-2-(3-metilfenil)-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 228);
 7-Metil-2-(4-metilfenil)-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 229);
 2-(3-Metoxifenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 230);
 2-(4-Metoxifenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 231);
 2-(4-Etoxifenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 233);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 235);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 237);
 2-(3-Acetilfenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 238);
 2-(Bifenil-4-il)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 239);
 7-Metil-2-[(E)-2-fenileter-il]-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 241);
 2-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 245);
 2-[(E)-2-(3-Metoxifenil)etenil]-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 247);
 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 250);
 2-(2-Fluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 254);
 9-Metil-2-(2-metilbencil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 257);
 9-Metil-2-(3-metilbencil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 258);
 2-(2,4-Difluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 266);
 2-(2,6-Difluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 268);
 2-(3,5-Difluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 270);
 2-Bencil-N-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 278);
 N-Etil-2-(4-fluorobencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 279);
 N-Etil-2-(4-metoxibencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 280);
 N-Etil-N,9-dimetil-2-(4-metilbencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 281);
 N-Etil-N,9-dimetil-2-(3-metilbencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 282);
 2-(3-Fluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 286);
 2-(3-Metoxibencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 288);
 7-Metil-2-(2-feniletal)-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 290);
 7-Metil-2-(3-metilbencil)-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 294);
 2-(4-Fluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 295);
 2-(2,4-Difluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 296);
 2-(2,5-Difluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 297);
 2-(2,6-Difluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 298);
 2-(3,5-Difluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 299);
 2-(2-Fluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 300);
 9-Butil-2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 306);

2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 314);
 2-ciclohexil-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 316); y
 2-(3-Aminofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 317).

5 Grupo de Compuestos (B)

- 9-Metil-2-[(E)-2-feniletetil]-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 1);
 N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 2);
 2-[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 4);
 2-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 5);
 9-Metil-2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 16);
 2-(3-Clorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 19);
 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 23);
 9-Metil-2-fenil-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 24);
 N-Bencil-N,9-dimetil-8-oxo-2-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 34);
 N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(3-fenilpropil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 35);
 2-(3-Metoxifenil)-N,N,9-trimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 48);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-(piperidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 49);
 9-Metil-2-fenil-7-[[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 51);
 9-Metil-2-fenil-7-[[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 52);
 9-Metil-7-[[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 53);
 7-[[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 54);
 9-Metil-2-fenil-7-[[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 55);
 9-Metil-7-[[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 56);
 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 57);
 N-(2-Metoxietil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 59);
 7-[[3R]-3-Fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 62);
 7-[[3S]-3-Fluoropirrolidin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 63);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[[4-(2-feniletetil)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 67);
 N-(3-Fluorobencil)-2-(3-metoxifenilo)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 72);
 7-[[4-(4-Fluorobencil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 84);
 7-[[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 86);
 7-[[4-(3-Clorobencil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 87);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 99);
 7-[[4-(2-ciclohexiletetil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 100);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[[4-(fenoximetil)piperidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 101);
 7-[[4-(4-Clorobenciliden)piperidin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 102);
 N-(2-Cloroetil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 103);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 117);
 9-Metil-2-fenil-7-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 120);
 7-[[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 123);
 7-[[4-(3-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 124);
 7-[[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 126);
 9-Metil-7-[[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 128);
 9-Metil-7-[[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 129);
 7-[[4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 131);
 4-{4-[(9-Metil-8-oxo-2-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-7-il)carbonil]piperazin-1-il}benzonitrilo (Ejemplo Núm. 132);
 7-[[4-(4-Acetilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 133);
 9-Metil-2-fenil-7-[[4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 134);
 7-[[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo

- Núm. 136);
 7-[[4-(3-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 137);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 138);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 139);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 140);
 N,N,9-Trimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 143);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-ciclopropil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 153);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-ciclohexil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 156);
 2-(2-Fluorofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 166);
 2-(4-Fluorofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 168);
 9-Metil-2-(4-metilfenil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 171);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 173);
 2-[4-(Dimetilamino)fenil]-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 182);
 9-Metil-2-[4-(metilsulfanil)fenil]-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 183);
 2-(2,3-Difluorofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 187);
 2-(2,5-Difluorofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 189);
 2-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 196);
 2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 200);
 2-(3-Fluoro-5-metilfenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 201);
 9-Metil-2-(3-nitrofenil)-7-pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 203);
 9-Metil-2-(piridin-3-il)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 205);
 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 206);
 2-(6-Fluoropiridin-3-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 207);
 9-Metil-2-(piridin-4-il)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 213);
 2-(2-Cloropiridin-4-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 214);
 N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 219);
 2-(3-Fluorofenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 226);
 2-(3-etoxifenil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 232);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 234);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 236);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 244);
 2-[(E)-2-(3-Fluorofenil)etenil]-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 246);
 2-Bencil-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 253);
 2-(3-Fluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 255);
 2-(4-Fluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 256);
 2-(3-Metoxibencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 261);
 2-(4-Metoxibencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 262);
 2-(Bifenil-4-ilmetil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 265);
 2-(2,5-Difluorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 267);
 2-Butil-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 274);
 N-Etil-2-(3-fluorobencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 284);
 2-(4-Metoxibencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 287);
 7-Metil-2-(4-metilbencil)-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 289);
 2-(3,4-Difluorobencil)-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 293);
 2-Fenil-9-propil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 304);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 315);
 2-(3-Metoxifenil)-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 322);
 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 330);
 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 331);
 2-[3-(Difluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 332);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 334);
 2-[3-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 335);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 336);
 2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 337);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-(4-metoxifenil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 356);

- 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-(3-metoxibencil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 375);
 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-2-[3-(trifluorometil)bencil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 379);
 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[(3-metoxifenoxi)metil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 404);
 7-[[3-(2,4-Difluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 5 Núm. 454);
 7-[[3-(4-Fluoro-3-metil-fenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
 (Ejemplo Núm. 455);
 2-(Metoximetil)-7-[[3-(3-metoxifenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 459);
 10 2-(Etoximetil)-9-metil-7-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 460);
 2-(Etoximetil)-7-[[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 462);
 2-(Etoximetil)-7-[[3-(4-etoxifenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 463);
 15 2-(Etoximetil)-7-[[3-(2-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 Neo.465);
 7-[[3-(2-Fluorofenoxi)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 479);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3R)-3-fenoxipirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 20 488);
 7-[(3-[(4-Fluorofenoxi)metil]azetidín-1-il)carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
 (Ejemplo Núm. 492);
 N,N,7-Trimetil-2-[2-(4-metilfenil)etil]-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 494);
 2-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 506);
 25 2-[2-[3-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm.
 530);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm.
 540);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo
 30 Núm. 552);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo
 Núm. 553);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(difluorometil)fenil]etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 576);
 35 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 580);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(2-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 583);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 593);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-metil-2-[2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 40 Núm. 612);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-metil-2-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 Núm. 613);
 7-Metil-9-[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-2-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 637);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-etil-2-[2-(2-fluorofenil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 649);
 45 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 650);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 651);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[3-(trifluorometil)bencil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 654);
 9-Etil-2-(metoximetil)-7-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 655);
 9-Etil-7-[[3-(4-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 50 656);
 9-Etil-7-[[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 657);
 2-(Metoximetil)-7-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 658);
 7-[[3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 55 659); y
 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 661).

Grupo de Compuestos (C)

- 60 N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(4-fenilbutil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 36);
 N-Etil-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 60);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-feniletil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 64);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-fenoxietil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 65);

- 7-({4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 68);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 69);
- 5 N-(4-Fluorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 71);
 N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 74);
- 10 N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 75);
 N-[2-(3-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 76);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 77);
- 15 N-(4-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 78);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 81);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 83);
- 20 N-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 90);
 N-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 91);
- 25 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 92);
 2-(3-Metoxifenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 93);
- 30 7-({4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 94);
 7-({4-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 95);
 7-({4-L2-(4-Fluorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 96);
- 35 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 104);
 N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 105);
 N-[2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 106);
- 40 N-(2-ciclohexiletil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 109);
 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 110);
- 45 7-({4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 112);
 N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 113);
 N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 116);
- 50 2-(3-Metoxifenil)-7-({4-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 118);
 7-{{4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 135);
 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 141);
- 55 7-{{4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il}carbonil}-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 142);
 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 144);
- 60 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 145);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 146);
 7-({4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo

- Núm. 147);
 N,N,9-Trimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 148);
 7-{{4-(4-Etoxi)fenil}piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 149);
- 5 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 150);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 151);
- 10 7-{{4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 152);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-propil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 154);
 2-Butil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 155);
 2-Bencil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 158);
- 15 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 164);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 165);
 2-(2-Fluoropiridin-4-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 215);
 N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 220);
 N-Etil-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 221);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 222);
- 20 N-(2-ciclohexiletil)-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 223);
 N-Etil-2-(3-metoxibencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 277);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 312);
- 25 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 313);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 326);
 2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 338);
- 30 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 339);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 401);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 438);
 7-[[3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 439);
- 35 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 440);
 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 441);
- 40 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 443);
 7-[[3-(2-Clorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 453);
- 45 7-[[3-[4-(Benciloxi)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 456);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 458);
 7-[[3(R)-3-(4-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 480);
- 50 7-[[3(S)-3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 482);
 7-[[3(S)-3-(2-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 483);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3(S)-3-(4-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 484);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3(S)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 485);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3(S)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 486);
- 60 7-[[3(R)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 487);
 7-[[3(S)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 489);
 7-[[3(S)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo

- Núm. 490);
 7-[(3S)-3-(2-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 491);
 2-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 497);
 5 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 533);
 2-{2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil}-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 538);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 587);
 2-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 641);
 10 7-Etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 644);
 7-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 645);
 2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 646);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 647);
 15 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 648);
 7-[(3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il)carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 660); y
 2-(Metoximetil)-9-propil-7-[(3-(3-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 662).
- 20 Grupo de Compuestos (A')
- 9-Metil-2-fenil-7-[(4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 50);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-propil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 107);
 25 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-N-(2-metilpropil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 108);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(piridin-2-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 114);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(piridin-4-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 115);
 30 7-[(4-(2-Metoxietil)piperidin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 119);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,2,9-trimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 157);
 2-(2,2-Dimetilpropil)-N-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 160);
 35 2-Butil-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 161);
 2-(3-Fluorofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 167);
 9-Metil-2-(3-metilfenil)-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 170);
 2-Bencil-N-etil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 278);
 N-Etil-2-(4-fluorobencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 279);
 40 N-Etil-2-(4-metoxibencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 280);
 N-Etil-N,9-dimetil-2-(4-metilbencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 281);
 N-Etil-N,9-dimetil-2-(3-metilbencil)-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 282);
 9-Butil-2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 306); y
 2-(3-Aminofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 317).
- 45 Grupo de Compuestos (B')
- 2-(3-Clorobencil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 19);
 2-(3-Metoxifenil)-N,N,9-trimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 48);
 50 N-(2-Metoxietil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 59);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[(4-(2-feniletíl)piperazin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 67);
 N-(3-Fluorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 72);
 7-[(4-(3-Clorobencil)piperazin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 87);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-[(4-(fenoximetil)piperidin-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 101);
 N-(2-Cloroetil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 103);
 60 7-[(4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il)carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 126);
 7-[(4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il)carbonil]-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 131);
 7-[(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)carbonil]-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 136);
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-ciclohexil-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm.

- 156);
 2-(3-Metoxifenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 173);
 N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 219);
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 236);
 5 2-Bencil-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 253);
 N-Etil-2-(3-fluorobencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 284);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 315);
 2-(3-Metoxifenil)-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 322);
 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 330);
 10 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 331);
 2-[3-(Difluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 332);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 334);
 2-[3-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 335);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm.
 15 336);
 2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 337);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-(4-metoxifenil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 356);
 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-(3-metoxibencil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 375);
 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-2-[3-(trifluorometil)bencil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 379);
 20 7-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[(3-metoxifenoxi)metil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 404);
 7-[[3-(2,4-Difluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 Núm. 454);
 7-[[3-(4-Fluoro-3-metilfenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 Núm. 455);
 25 2-(Metoximetil)-7-[[3-(3-metoxifenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 459);
 2-(Etoximetil)-9-metil-7-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 460);
 2-(Etoximetil)-7-[[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 462);
 30 2-(Etoximetil)-7-[[3-(4-etoxifenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 463);
 2-(Etoximetil)-7-[[3-(2-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 465);
 7-[[3-(2-Fluorofenoxi)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 35 479);
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3R)-3-fenoxipirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 488);
 7-[[3-[(4-Fluorofenoxi)metil]azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
 (Ejemplo Núm. 492);
 40 N,N,7-Trimetil-2-[2-(4-metilfenil)etil]-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 494);
 2-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 506);
 2-[[3-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm.
 530);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm.
 45 540);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo
 Núm. 552);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo
 Núm. 553);
 50 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(difluorometil)fenil]etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 576);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 580);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(2-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 583);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm.
 55 593);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-metil-2-[2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 Núm. 612);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-metil-2-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo
 Núm. 613);
 60 7-Metil-9-[3-fenilazetidín-1-il]carbonil]-2-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 637);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-etil-2-[2-(2-fluorofenil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 649);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 650);
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-7-etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 651);
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[3-(trifluorometil)bencil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 654);

- 9-Etil-2-(metoximetil)-7-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 655);
 9-Etil-7-[[3-(4-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 656);
 5 9-Etil-7-[[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 657);
 2-(Metoximetil)-7-[(3-fenilazetidín-1-il)carbonil]-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 658);
 7-[[3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 659); y
 10 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 661).

Grupo de Compuestos (C')

- 15 N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(4-fenilbutil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 36);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-feniletíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 64);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-fenoxietíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 65);
 7-([4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidín-1-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-1,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 68);
 20 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 69);
 N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 74);
 N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 75);
 25 N-[2-(3-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 76);
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 77);
 N-(4-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 78);
 30 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 83);
 N-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 90);
 35 N-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 91);
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 92);
 2-(3-Metoxifenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 93);
 40 7-([4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridín-1(2H)-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 94);
 7-([4-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridín-1(2H)-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 95);
 45 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 104);
 N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 105);
 N-[2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 106);
 50 N-(2-ciclohexiletíl)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 109);
 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 110);
 55 7-([4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]piperidín-1-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 112);
 N-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil}-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 113);
 N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 116);
 60 2-(3-Metoxifenil)-7-([4-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidín-1-il]carbonil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 118);
 7-([4-(4-Etoxifenil)piperazín-1-il]carbonil)-9-metil-2-(piridín-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 144);

- N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 145);
- N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 146);
- 5 7-((4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il)carbonil)-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 147);
- N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 150);
- 10 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 151);
- 7-((4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il)carbonil)-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 152);
- 2-Butil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 155);
- 2-Bencil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 158);
- 15 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 165);
- N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 220);
- N-Etil-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 221);
- N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 222);
- 20 N-(2-ciclohexiletil)-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida (Ejemplo Núm. 223);
- N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 326);
- 2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 338);
- 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 339);
- 25 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 401);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(fenilazetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 438);
- 7-[[3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 439);
- 7-[[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 440);
- 30 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 441);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 443);
- 35 7-[[3-(2-Clorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 453);
- 7-((3-[4-(Benciloxi)fenil]azetidín-1-il)carbonil)-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 456);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-((3-[4-(trifluorometoxi)fenil]azetidín-1-il)carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 458);
- 40 7-[[3R)-3-(4-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 480);
- 7-[[3S)-3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 482);
- 45 7-[[3S)-3-(2-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 483);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(4-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 484);
- 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 485);
- 50 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 486);
- 7-[[3R)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 487);
- 55 7-[[3S)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 489);
- 7-[[3S)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 490);
- 7-[[3S)-3-(2-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 491);
- 60 2-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 497);
- 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 533);
- 2-{2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil}-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 538);

9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 587);
 2-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 641);
 7-Etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 644);
 7-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 645);
 2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 646);
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 647);
 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida (Ejemplo Núm. 648);
 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 660); y
 2-(Metoximetil)-9-propil-7-([3-[3-(trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (Ejemplo Núm. 662).

Asimismo, el compuesto representado por la fórmula general (1), (1-2a) o (1-2b) puede estar marcado con uno o más isótopos (tales como ^3H , ^{14}C y ^{35}S). El producto de intercambio de deuterio en donde uno cualquiera o dos o más de ^1H es/son intercambiados por ^2H (D) en los compuestos representados por estas fórmulas generales (1), (1-2a) y (1-2b) también está incluido en los compuestos representados por estas fórmulas generales respectivamente.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) contiene un grupo capaz de formar una sal en la estructura, el compuesto puede ser, si fuera necesario, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de álcali. La sal farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, en el caso de la sal de adición de ácido, una sal con un ácido inorgánico tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato y fosfato, una sal con un ácido carboxílico orgánico tal como formiato, acetato, fumarato, maleato, oxalato, citrato, malato, tartrato, aspartato y glutamato, y una sal con un ácido sulfónico tal como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, hidroxibenzenosulfonato y dihidroxibenzenosulfonato, e incluye en el caso de la sal de adición de álcali la sal amonio, la sal de litio, la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de calcio, la sal de magnesio y otras.

La presente invención también incluye un hidrato o un solvato, tal como solvato de etanol del compuesto representado por la fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, la presente invención abarca un estereoisómero tal como cualquier tautómero y sus isómeros ópticos y cualquier forma cristalina. Estos compuestos se pueden aislar opcionalmente mediante el uso de un método bien conocido por los expertos en la técnica, tales como cromatografía en columna de gel de sílice, HPLC, cromatografía de intercambio iónico, recristalización y otras.

Para obtener el isómero óptico anteriormente mencionado en forma pura, se puede utilizar un método de resolución óptica conocido para los expertos en la técnica. Específicamente, cuando el compuesto de la presente invención o su intermedio contienen un grupo funcional alcalino, tal compuesto, etc. se puede separar mediante la formación de una sal del mismo con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácidos monocarboxílicos tales como ácido mandélico, N-benciloxialanina, ácido láctico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido tartárico, ácido o-diisopropilidéntartárico y ácido málico, y ácidos sulfónicos tales como ácido canforsulfónico y ácido bromocanforsulfónico) en un disolvente inerte y a continuación llevando a cabo una recristalización y otros. Además, cuando el compuesto de la presente invención o su intermedio contiene un grupo funcional ácido, tales compuestos, etc. pueden ser separadas mediante la formación de una sal del mismo con una amina ópticamente activa (por ejemplo aminas orgánicas tales como α -fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina, estrictina y otras) y a continuación llevando a cabo una recristalización y otros. La temperatura en la formación de la sal incluye, por ejemplo, un intervalo de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente utilizado.

El compuesto novedoso que tiene 8-oxodihidropurina de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables muestra una actividad inhibidora de la FAAH y se puede utilizar por lo tanto como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores. La depresión que se va a utilizar en la presente memoria incluye, por ejemplo, la depresión mayor y la depresión bipolar. El trastorno de ansiedad que se va a utilizar en la presente memoria incluye, por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático. Los dolores que se utilizarán en la presente memoria incluyen, por ejemplo, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor por cáncer.

Asimismo se puede utilizar el presente compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de las otras enfermedades relacionadas con FAAH o cannabinoides endógenos, tales como la enfermedad de Alzheimer, el trastorno de cognición, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno del sueño, el glaucoma, la esclerosis múltiple, la fibromialgia, la inflamación, el cáncer de colon, el cáncer de recto, el cáncer de próstata, la anorexia relacionada con el cáncer, las náuseas, los vómitos.

Se puede añadir una variedad de ingredientes para la formulación tales como portadores, aglutinantes, estabilizantes, excipientes, diluyentes, agentes tamponadores del pH, disgregantes, solubilizantes, agentes de

solubilización, agentes de tonicidad y otros farmacéuticamente aceptables comunes al medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores de la presente invención. Asimismo estos medicamentos para el tratamiento o la profilaxis se pueden administrar por vía oral o parenteral. Aquí, cuando se administran por vía oral, los medicamentos se pueden administrar por vía oral en una forma de dosificación habitual, tal como comprimidos, píldoras, fármaco en polvo, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, emulsiones, suspensiones y otras formulaciones. Cuando se administran parenteralmente, los medicamentos se pueden formular en una forma de dosificación, tal como inyecciones intravenosas (goteos), inyecciones intramusculares, inyecciones subcutáneas, pinturas, colirios, ungüentos, supositorios, cremas, lociones, cataplasmas, geles, cintas, soluciones, inhalaciones, aerosoles y otros.

Las preparaciones sólidas tales como comprimidos se preparan mezclando el ingrediente activo con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables comunes tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, aglutinantes tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y otros, disgregantes tales como carboximetilcelulosa sódica y carboximetilalmidón sódico, lubricantes tales como ácido esteárico y estearato de magnesio, conservantes o otros.

Cuando se administra por vía parenteral, el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador farmacéuticamente aceptable tal como agua, solución salina fisiológica, aceite y solución acuosa de glucosa, y si fuera necesario, se pueden añadir al mismo como aditivo emulsionantes, estabilizadores, sales para el ajuste osmótico o tampones.

La formulación del presente compuesto se puede preparar de acuerdo con un método convencional, y por ejemplo, en el caso de los comprimidos, se mezclan 20 mg del compuesto del Ejemplo 1, 100 mg de lactosa, 25 mg de celulosa cristalina y 1 mg de estearato de magnesio y las mezclas resultantes se comprimen para preparar las formulaciones deseadas.

La dosis y frecuencia de administración pueden variar en función del método de administración, y las edades, pesos y condiciones de los pacientes, pero se prefiere una administración local a los sitios enfermos. También se prefiere administrar la formulación farmacéutica a la paciente una vez o dos veces o más por día. Cuando se administra dos veces o más, es deseable administrar la formulación farmacéutica a diario o repetidamente en un intervalo adecuado.

La dosis es usualmente de 10 µg a 2 g como ingrediente activo por paciente adulto, preferiblemente 100 µg, preferiblemente 1 g, y más preferiblemente de 1 mg a 200 mg, y se puede administrar una vez al día o en dosis divididas. Cuando se administra parenteralmente, la dosis es generalmente de 0,1 mg a 100 mg por paciente adulto, preferiblemente de 0,3 mg a 50 mg, y se puede administrar una vez al día o en dosis divididas. También se puede utilizar una formulación de liberación sostenida para disminuir la frecuencia de administración. Asimismo el medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores se puede aplicar como un medicamento para animales.

Procedimiento del presente compuesto

El presente compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es un compuesto novedoso y se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el método mencionado a continuación. Asimismo el presente compuesto se puede preparar de acuerdo con el procedimiento equivalente al método bien conocido.

El compuesto que se va a utilizar en el procedimiento mencionado más adelante, puede formar una sal del mismo similar a las del compuesto representado por la fórmula (1) dentro del intervalo que no interfiera en la reacción.

Asimismo, en cada reacción mencionada a continuación, si la estructura de la sustancia de partida contiene el grupo funcional que puede estar implicado en una reacción, tal como un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo carbonilo, estos grupos pueden ser protegidos mediante la introducción de un grupo protector común, y también en ese caso, si fuera necesario, se puede retirar el grupo protector para obtener el compuesto deseado.

El grupo protector que se debe utilizar para un grupo amino incluye, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo (tal como un grupo acetilo y un grupo propionilo), un grupo formilo, un grupo fenilcarbonilo, un grupo alquiloxicarbonilo (tal como, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo y grupo terc-butoxicarbonilo), un grupo feniloxicarbonilo, un grupo arilalquiloxicarbonilo (tal como un grupo benciloicarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo tosilo y un grupo bencilo.

El grupo protector que se utilizará para un grupo carboxilo incluye, por ejemplo, un grupo alquilo (tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo y un grupo terc-butilo), un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo tritilo y un grupo sililo (tal como un grupo trimetilsililo y un grupo terc-butildimetilsililo). El grupo protector que se utilizará para un grupo hidroxilo incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo terc-butilo,

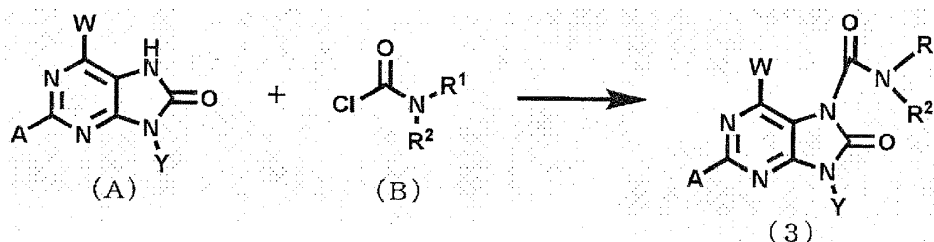
un grupo alilo, un grupo metilo sustituido (tal como un grupo metoximetilo y un grupo metoxietoximetilo), un grupo etoxietilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tritilo, un grupo arilalquilo (tal como un grupo bencilo), un grupo alquilcarbonilo (tal como un grupo acetilo y un grupo propionilo), un grupo formilo, un grupo benzoilo, un grupo arilalquiloiloxicarbonilo (tal como un grupo benciloxicarbonilo), un grupo sililo (tal como un grupo trimetilsililo y un grupo terc-butil-dimetilsililo).

La protección de un grupo carbonilo se lleva a cabo mediante la conversión de un grupo carbonilo en un cetal acíclico (tal como dimetilcetal y dietilcetal) o un cetal cíclico (tal como 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano).

10 Procedimiento A

En la fórmula (1), el compuesto representado por la fórmula (3) mencionada a continuación en donde X representa el grupo representado por la fórmula [Q] se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (A) mencionada a continuación y el compuesto de la fórmula (B) mencionada a continuación.

15



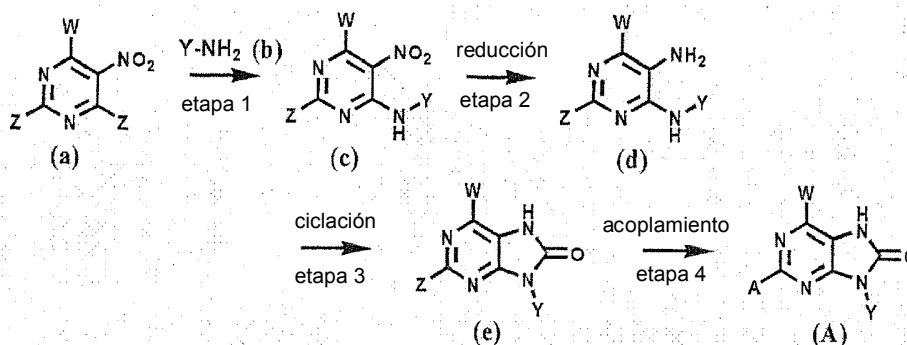
en donde A, W, Y, R¹ y R² son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado.

La reacción entre el compuesto de fórmula (A) y el compuesto de fórmula (B) se puede llevar a cabo usualmente sin disolvente o en un disolvente apropiado en presencia de una base en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas. El disolvente utilizado se debe seleccionar en función del tipo de sustancias de partida y similares e incluye, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofuran, dioxano, dimetiléter de etilenglicol, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes se pueden utilizar solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos. La base utilizada incluye, por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, carbonato de potasio y carbonato de sodio. La temperatura de reacción puede variar dependiendo de la clase de sustancias de partida utilizada y otros e incluye usualmente aproximadamente -30°C a aproximadamente 150°C y preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 70°C.

El compuesto de la fórmula (B) que se va a utilizar en la presente memoria está disponible comercialmente, o se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido, por ejemplo, como se describe en J. Am. Chem. Soc., 72, 1888 (1950); Tetrahedron Lett., 30, 3229).

El compuesto de la fórmula (A) que se va a utilizar en la presente memoria puede ser un producto bien conocido o se puede preparar de acuerdo con el procedimiento equivalente a los del compuesto bien conocido. El procedimiento representativo se ofrece a continuación.

Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A)



40

en donde Z representa un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo; un grupo alquil(inferior)sulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi; un grupo trihalogenometanosulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi; un grupo arilsulfoniloxi tal como bencenosulfoniloxi y p-toluenosulfoniloxi; y otros, y en el compuesto de fórmula (a), dos Z son iguales o diferentes entre sí, y A, W e Y son los mismos que se han definido en

45

el apartado [1] anteriormente mencionado.

Etapa 1: Reacción de sustitución

- 5 La reacción entre el compuesto de la fórmula (a) y el compuesto de la fórmula (b) se puede llevar a cabo sin disolvente o un disolvente apropiado en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas .

10 El disolvente utilizado se debe seleccionar en función del tipo de materiales de partida utilizados y otros e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; alcoholes tales como etanol, isopropanol y etilenglicol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidin-2-ona y dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos.

15 Esta reacción se lleva a cabo si fuera necesario, en presencia de una base. Los ejemplos específicos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos alcalinos tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina; y otros, pero las cantidades en exceso del compuesto de la fórmula (b) se pueden sustituir por la base. El compuesto de fórmula (b) se puede usar en forma de sales de adición de ácido tales como las formadas con ácido clorhídrico y a continuación se puede formar una base libre en el sistema de reacción. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C y preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C.

25 El compuesto de la fórmula (a) que se va a utilizar en la presente memoria está disponible comercialmente, o se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido, por ejemplo, como los descritos en Chem. Ber., 39, 252 (1906) o los métodos equivalentes a los mismos.

30 El compuesto de la fórmula (b) que se va a utilizar en la presente memoria está disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con el método bien conocido, por ejemplo, como los descritos en Ber., 50, 819 (1917) o los métodos equivalentes a los mismos.

Etapa 2: Reacción de reducción

35 Esta reacción de reducción se puede llevar a cabo mediante un método convencional, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (c) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, níquel Raney, óxido de platino y otros en un disolvente apropiado. Asimismo esta reacción se puede llevar a cabo mediante el uso de una combinación de un metal (tal como estaño, zinc y hierro) o una sal metálica (tal como cloruro estannoso) y un ácido (tal como ácido clorhídrico y ácido acético) o hierro o cloruro estannoso solos. Los disolventes que se van a utilizar en estas reacciones incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como etanol y metanol, agua, ácido acético, dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y otros. Estos disolventes se utilizan solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo del tipo de materiales de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C y la reacción se lleva a cabo en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas.

Etapa 3: Reacción de ciclación

50 Esta reacción de ciclación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (d) con urea, carbonildiimidazol, carbonato de dietilo o fosgeno o sus equivalentes (tal como difosgeno, trifosgeno y cloroformiato de 4-nitrofenilo).

55 Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente apropiado en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas. Los disolventes incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida y 1-metilpirrolidin-2-ona.

60 Esta reacción se lleva a cabo si fuera necesario, en presencia de una base, y los ejemplos específicos de la base incluyen trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y otros. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 250°C y preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 220°C.

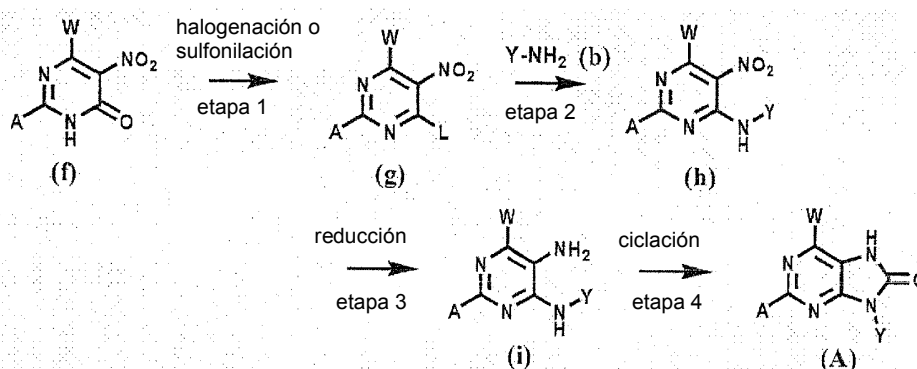
Etapa 4: Reacción de acoplamiento

Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos por ejemplo, en

Tetrahedron Lett., 20, 3437 (1979); J. Org. Chem., 42, 1821 (1977); Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, 1958 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 508 (1986); J. Org. Chem., 37, 2320 (1972); Tetrahedron Lett., 50, 4467 (1975).

5 Específicamente, la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (e) con un compuesto orgánico de boro, un compuesto orgánico de zinc, un compuesto orgánico de magnesio, un compuesto orgánico de estaño, un compuesto alqueno o un compuesto alquino en la presencia de un catalizador apropiado (tal como catalizador de paladio y catalizador de níquel). Esta reacción se lleva a cabo si fuera necesario, en presencia de la base, y los ejemplos específicos de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y otros. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente aproximadamente de 0°C a aproximadamente 250°C y preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 200°C.

Procedimiento 2 del Compuesto de Fórmula (A)



15 en donde L representa un grupo eliminable (tal como un átomo de halógeno tal como cloro y bromo, un grupo alquil(inferior)sulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi, un grupo trihalogenometanosulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, y un grupo arilsulfoniloxi tal como bencenosulfoniloxi y p-toluenosulfoniloxi), y A, W e y son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado.

Etapa 1: Reacción de halogenación o sulfonilación

25 La reacción de halogenación se puede llevar a cabo por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (f) con un agente halogenante (tal como oxiclورو de fósforo y tribromuro de fósforo). La reacción de sulfonilación se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (f) con un agente de sulfonilación (por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruro de trifluorometanosulfonilo).

30 El compuesto de la fórmula (f) que se va a utilizar en la presente memoria está disponible comercialmente, o se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido, por ejemplo, como los descritos en Angew. Chem., 76, 860 (1964); J. Med. Chem., 43, 4288 (2000) o los métodos equivalentes a los mismos.

Etapa 2: Reacción de sustitución

35 Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (g) de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 1)" anteriormente mencionado.

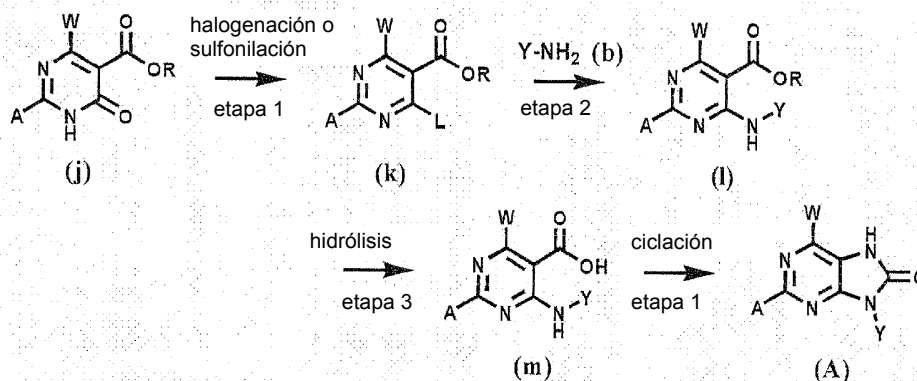
Etapa 3: Reacción de reducción

40 Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (h) de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 2)" anteriormente mencionado.

Etapa 4: Reacción de ciclación

45 Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (i) de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 3)" anteriormente mencionado.

Procedimiento 3 del Compuesto de Fórmula (A)



en donde R representa un grupo alquilo C₁-C₆, y A, W e Y son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado, y L es el mismo que se define en el "Procedimiento 2 del Compuesto de Fórmula (A)" anteriormente mencionado.

Etapa 1: Reacción de halogenación o sulfonylación

Esta reacción se puede llevar a cabo mediante el uso del compuesto de fórmula (j) de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento 2 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 1)" anteriormente mencionado.

El compuesto de la fórmula (j) que se va a utilizar en la presente memoria está disponible comercialmente, o se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido, por ejemplo, como los descritos en J. Med. Chem., 35, 4751 (1992); J. Org. Chem., 58, 4490 (1993) o los métodos equivalentes a los mismos.

Etapa 2: Reacción de sustitución

Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (k) de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 1)" anteriormente mencionado o el "Procedimiento 2 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 2)" anteriormente mencionado.

Etapa 3: Reacción de hidrólisis

Esta reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo mediante el uso del compuesto de fórmula (l) de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de fórmula (l) con agua en un disolvente apropiado en condiciones ácidas o alcalinas, utilizando un ácido o una base. El disolvente utilizado incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y otros, tetrahidrofurano, dioxano, agua y otros, y estos disolventes se pueden utilizar solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos.

Los ejemplos específicos del ácido incluyen un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y otros, y un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido oxálico. Los ejemplos específicos de la base incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y carbonatos alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, y otros. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

Etapa 4: Reacción de ciclación

Esta reacción de ciclación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (m) con un compuesto azídico. El compuesto azídico se utiliza incluye, por ejemplo, difenilfosforilazida y azida sódica.

Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o un disolvente apropiado en presencia de una base en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas. El disolvente incluye, por ejemplo, tolueno, dimetoxietano, acetona, metiletilcetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidin-2-ona y dimetilsulfóxido. La base incluye, por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio y carbonato de sodio. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 150°C y preferiblemente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C.

Procedimiento 4 del compuesto de fórmula (A)

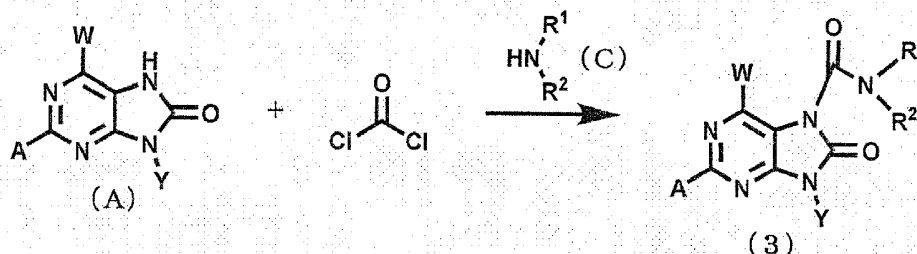
5 Cuando en el procedimiento 1, procedimiento 2 o procedimiento 3 anteriormente mencionados, el sustituyente A en el compuesto de la fórmula (A) contiene un enlace insaturado tal como un grupo alqueno, un tratamiento de reducción puede producir el compuesto de la fórmula (A) en donde el sustituyente A es un grupo que no contiene un enlace insaturado tal como un grupo alquilo.

Procedimiento 5 del compuesto de fórmula (A)

10 Cuando en el procedimiento 1, procedimiento 2 o procedimiento 3 anteriormente mencionado, el sustituyente A en el compuesto de fórmula (A) contiene un grupo alqueno, un tratamiento ozonólisis puede producir un compuesto aldehídico. Además, la reducción del grupo aldehído puede producir un compuesto alcohólico, que puede ser utilizado adicionalmente en la reacción de Mitsunobu para producir un compuesto éster o puede ser alquilado adicionalmente para producir un compuesto éter.

Procedimiento B

15 El compuesto de fórmula (3) mencionado a continuación en donde representa un grupo representado por la fórmula [Q] en la fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto mencionado a continuación de fórmula (A), fosgeno o su compuesto equivalente (tal como difosgeno, trifosgeno y clorocarbonato de 4-nitrofenilo) y el compuesto mencionado a continuación de la fórmula (C).



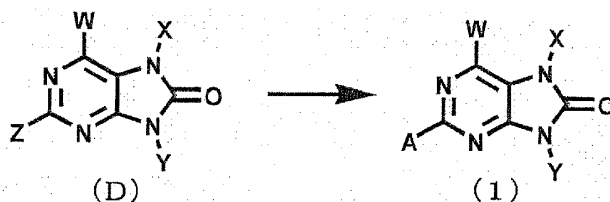
en donde A, W, Y, R¹ y R² son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado.

25 Esta reacción se lleva a cabo normalmente sin disolvente o un disolvente apropiado en presencia de una base en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas. El compuesto de fórmula (C) se puede usar en forma de sales de adición de ácido tales como las formadas con ácido clorhídrico y a continuación se puede formar una base libre en el sistema de reacción. El disolvente utilizado se debe seleccionar en función del tipo de sustancias de partida y otros e incluye, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetiléter de etilenglicol, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y 1-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes se pueden utilizar solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos. La base incluye, por ejemplo, hidruro de sodio, trietilamina, diisopropilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, carbonato de potasio y carbonato de sodio. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente -30°C a aproximadamente 150°C y preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 70°C.

35 El compuesto de fórmula (C) está disponible comercialmente, o se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido, por ejemplo, como los descritos en Arch. Pharm., 318, 727 (1985); EUR. J. Org. Chem., 12, 2582 (2004).

Procedimiento C

40 El compuesto de la fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (D) mencionado a continuación con un compuesto orgánico de boro, un compuesto orgánico de zinc, un compuesto orgánico de magnesio, un compuesto orgánico de estaño, un compuesto alquénico o un compuesto alquínico.



en donde A, W, X e Y son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado, y Z es el mismo que se ha definido en el "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A)" anteriormente mencionado.

Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 4)" anteriormente mencionado.

- 5 El compuesto de la fórmula (D) puede ser un producto bien conocido o puede ser preparado de acuerdo con el procedimiento equivalente a los del compuesto bien conocido. El procedimiento representativo se ofrece a continuación.

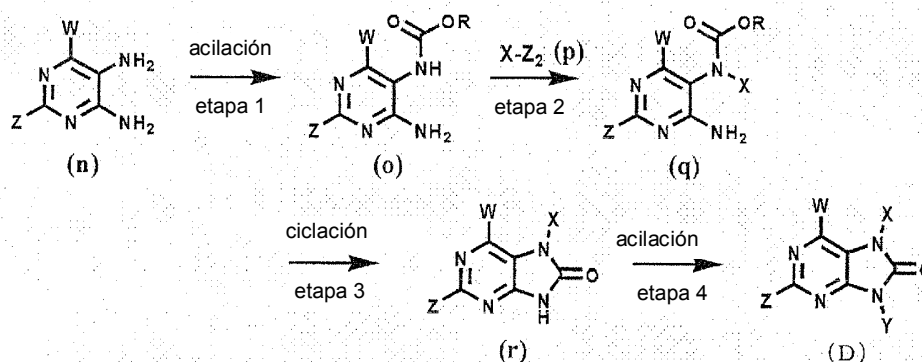
Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (D)

- 10 El compuesto de la fórmula (D) en donde X representa un grupo representado por la fórmula [Q] se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (e) anteriormente mencionado con el compuesto de fórmula (B) anteriormente mencionado, o alternativamente, se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (e) anteriormente mencionado, el compuesto de fórmula (C) anteriormente mencionado y un fosgeno o su compuesto equivalente (tal como difosgeno, trifosgeno y cloroformiato de 4-nitrofenilo).

- 15 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento A" o "Procedimiento B" anteriormente mencionados.

Procedimiento 2 del Compuesto de Fórmula (D)

- 20 El compuesto de la fórmula (D) en donde Y representa un grupo representado por la fórmula [Q] se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula (n) de acuerdo con el método mencionado a continuación.



- 25 donde R representa un grupo alquilo C₁-C₆, y W, X e Y son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado, y Z es el mismo que se ha definido en el "Procedimiento 1 del Compuesto de fórmula (A) anteriormente mencionado" y Z₂ es el mismo que se ha definido como Z.

- 30 El compuesto de la fórmula (n) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (a) anteriormente mencionado con amoníaco y a continuación reduciendo un grupo nitro.

Etapa 1: Reacción de acilación

- 35 Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (n) y un Cloroformiato de alquilo (tal como Cloroformiato de metilo y Cloroformiato de etilo) de acuerdo con el método similar a los descritos en el Procedimiento A anteriormente mencionado.

Etapa 2: Reacción de alquilación

- 40 La reacción entre el compuesto de la fórmula (o) y el compuesto de la fórmula (p) se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente apropiado en presencia de una base en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas.

- 45 El disolvente utilizado se debe seleccionar en función del tipo de sustancias de partida y otros e incluye, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, éter dietílico, tetrahidrofurano, ciclopentilmetileter, dioxano, N,N-dimetilformamida y 1-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes se pueden utilizar solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos. Los ejemplos específicos de la base incluyen hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y otros. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente -10°C a aproximadamente 100°C
- 50 y preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C.

Etapa 3: Reacción de ciclación

Esta reacción de ciclación se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (q) sin disolvente o un disolvente apropiado en presencia de una base en condiciones de presión atmosférica o en condiciones presurizadas.

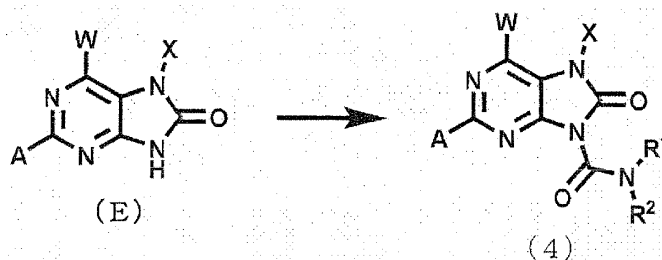
El disolvente utilizado se debe seleccionar en función del tipo de sustancias de partida y otros e incluye, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida y 1-metilpirrolidin-2-ona. Estos disolventes se pueden utilizar solos respectivamente o como una mezcla de dos o más de los mismos. Los ejemplos específicos de la base incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio y otros. La temperatura de reacción puede variarse dependiendo de la clase de sustancias de partida y otros e incluye usualmente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C y preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C.

Etapa 4: Reacción de acilación

Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el compuesto de la fórmula (r) de acuerdo con el método similar a los descritos en el Procedimiento A o Procedimiento B anteriormente mencionados.

Procedimiento D

En el compuesto de la fórmula (1), el compuesto del compuesto de fórmula (4) mencionado a continuación en donde Y representa un grupo representado por la fórmula [Q] se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (e) y el compuesto de fórmula (B) mencionados a continuación, o alternativamente se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (e), el compuesto de la fórmula (C) y fosgeno o su compuesto equivalente (tal como difosgeno, trifosgeno y cloroformiato de 4-nitrofenilo) mencionados a continuación.



en donde A, W y X son los mismos que se han definido en el apartado [1] anteriormente mencionado.

Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método similar a los descritos en el "Procedimiento (A)" o "Procedimiento (B)" anteriormente mencionado.

El compuesto de la fórmula (E) se puede preparar usando el compuesto de la fórmula (r) de acuerdo con un método similar al del "Procedimiento 1 del Compuesto de Fórmula (A) (Etapa 4)" anteriormente mencionado.

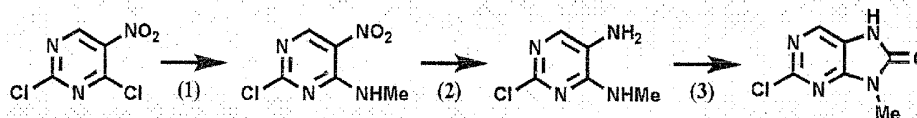
Ejemplos

En adelante, la presente invención se explica con más detalle con algunos Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero no se debe interpretar que la presente invención está limitada a los mismos. Los compuestos se identifican por medio del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN H^1), LC-MS y otros. Se utiliza tetrametilsilano como patrón interno en los análisis del espectro de resonancia magnética nuclear.

De aquí en adelante, se utilizan las siguientes abreviaturas a veces para simplificar la descripción de la memoria descriptiva. Me: metilo, Et: etilo, n-Pr: propilo normal, i-Pr: isopropilo, c-Pr: ciclopropilo, Bu: butilo, n-Bu: butilo normal, i-Bu: isobutilo, c-Bu: ciclobutilo, Ph: fenilo, Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Bn: bencilo, EDTA: tetraacetato de etilendiamina, BSA: albúmina de suero bovino, J: constante de acoplamiento, s: singlete, d: doblete, dd: doble de dobletes, ddd: doble de doble de dobletes, td: triple doblete, t: triplete, dt: doble triplete, tt: Triple triplete, q: cuarteto, tq: Triple cuarteto, quint: quinteto, br: ancho, m: multiplete.

A menos que se indique lo contrario, los sustancias de partida, los reactivos y los disolventes estaban disponibles comercialmente.

Ejemplo de Referencia 1: Procedimiento de 2-Cloro-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



(1) A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (20 g) en diclorometano (200 ml) se añadió gota a gota una mezcla de una solución de metilamina al 40% / metanol (7,5 ml) y trietilamina (15 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y después se filtró para eliminar la materia insoluble. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 14 g de 2-cloro-N-metil-5-nitropirimidin-4-amina.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,23 (3H, d, J = 5,1 Hz), 8,40 (1H, s), 9,04 (1H, s).

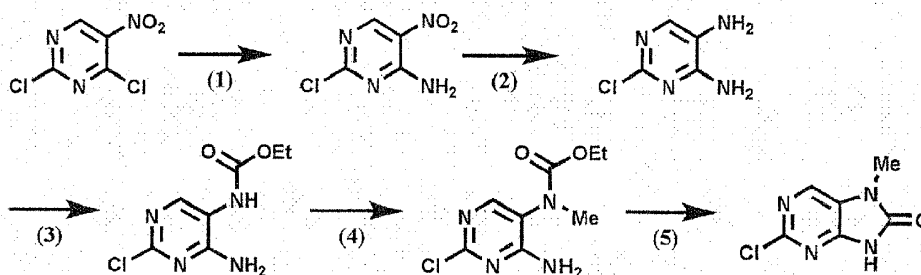
(2) La mezcla del producto anteriormente mencionado (12,0 g), hierro reducido (20,7 g), cloruro de amonio (8,0 g), etanol (100 ml) y agua (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, y después el etanol se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió salmuera saturada (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 7,3 g de 2-cloro-N⁴-metilpirimidin-4,5-diamina.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,83 (3H, d, J = 4,6 Hz), 4,82 (2H, s ancho), 6,90-6,97 (1H, m), 7,35 (1H, s).

(3) La mezcla del producto anteriormente mencionado (2,1 g), carbonildiimidazol (3,0 g) y tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para proporcionar 1,4 g del compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,25 (3H, s), 8,10 (1H, s), 11,59 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2: Procedimiento de 2-cloro-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



(1) A una solución de 2,4-Dicloro-5-nitropirimidina (50 g) en diclorometano (400 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2 moles/L de amoníaco/etanol (387 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo (100 ml) y agua (150 ml), y después se secaron para proporcionar 42 g de 2-cloro-5-nitropirimidin-4-amina.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 8,59 (1H, s ancho), 9,02 (1H, s), 9,19 (1H, s ancho).

(2) La mezcla del producto anteriormente mencionado (41 g), hierro reducido (52 g), cloruro de amonio (25 g), tetrahidrofurano (200 ml), etanol (100 ml) y agua (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, y el etanol se evaporó a continuación a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar 28 g de 2-Cloropirimidin-4,5-diamina.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 4,89 (2H, s ancho), 6,89 (2H, s ancho), 7,40 (1H, s).

(3) A una solución del producto anteriormente mencionado (22,0 g) en piridina (100 ml) se le añadió gota a gota Cloroformiato de etilo (21,7ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para proporcionar los sólidos brutos. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una mezcla disolvente de acetato de etilo y hexano para proporcionar 21,0 g de (4-amino-2-Cloropirimidin-5-il) carbamato de etilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,50 (2H, s ancho), 6,18 (1H, s ancho), 8,06 (1H, s).

A una solución del producto anteriormente mencionado (12,8 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se le añadió gota a gota una suspensión de hidruro de sodio al 60% (2,6 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0°C. A

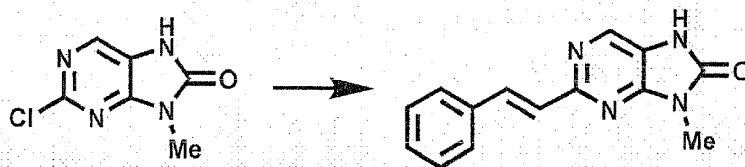
continuación, se añadió a la mezcla de reacción yoduro de metilo (7,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para proporcionar sólidos brutos. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una mezcla disolvente de acetato de etilo y hexano para proporcionar de (4-amino-2-Cloropirimidin-5-il)metilcarbamato de etilo 7,2 g. Y el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 1,27 g de (4-amino-2-Cloropirimidin-5-il)metilcarbamato de etilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,18-1,30 (3H, m), 3,20 (3H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,49 (2H, s ancho), 8,01 (1H, s).

(5) A una solución del producto anteriormente mencionado (8,40 g) en etanol (80 ml) se le añadió etóxido de sodio (4,96 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El etanol se evaporó a presión reducida, y el residuo se ajustó a pH <1 con 1 mol/L de ácido clorhídrico (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida para proporcionar sólidos brutos. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una mezcla disolvente de acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título 6,63 g.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,46 (3H, s), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 3: Procedimiento de 9-metil-2-[(E)-2-fenileténil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una mezcla de 2-Cloro-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 1> (200 mg), ácido trans-2-fenilvinilborónico (192 mg), carbonato de potasio (448 mg) y 1-metilpirrolidin-2-ona (3 ml) se le añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (28 mg) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (50 ml) y los sólidos brutos precipitados se recogieron mediante filtración. Los sólidos brutos obtenidos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: Cloroformo/metanol = 100/0 ~ 90/10) para proporcionar 179 mg del compuesto del título.

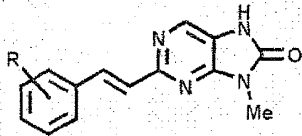
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,33 (3H, s), 7,19 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,27-7,45 (3H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,22 (1H, s), 11,37 (1H, s).

Ejemplos de Referencia 4 a 10:

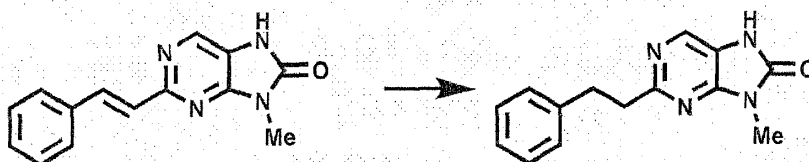
Los compuestos indicados en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con un método similar al del Ejemplo de Referencia 3.

Tabla 1

Núm. Ej. Ref.	R	RMN ^1H (DMSO-d_6) δ
4	4-Cl	3,34 (3H, s), 7,23 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 7,70-7,81 (3H, m), 8,23 (1H, s), 11,40 (1H, s ancho).
5	4-OMe	3,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,93-7,02 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,20 (1 H, s), 11,33 (1H, s ancho).
6	4-Me	2,31 (3H, s), 3,32 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,16-7,28 (2H, m), 7,53-7,66 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,20 (1 H, s), 11,35 (1H, s ancho).
7	4-F	3,32 (3H, s), 7,16-7,28 (3H, m), 7,70-7,83 (3H, m), 8,22 (1H, s), 11,39 (1H, s).

		
Núm. Ej. Ref.	R	RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ
8	3-F	3,34 (3H, s), 7,12-7,20 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,40-7,48 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,24 (1H, s), 11,42 (1H, s ancho).
9	3-CF ₃	3,33 (3H, s), 7,36 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,58-7,70 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,00-8,07 (2H, m), 8,24 (1H, s), 11,44 (1 H, s ancho).
10	3-OMe	3,35 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,87-6,93 (1H, m), 7,20-7,34 (3H, m), 7,21 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,22 (1 H, s), 11,38 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 11: Procedimiento de 9-metil-2-(2-feniletíl)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

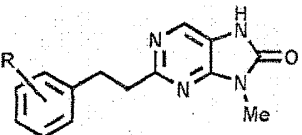


- 5 A una mezcla de 9-metil-2-[(E)-2-fenileténil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 3> (80 mg), N,N-dimetilformamida (2 ml) y etanol (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 47 mg del compuesto del título.
- 10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3,10-3,29 (4H, m), 3,48 (3H, s), 7,12-7,33 (5H, m), 8,20 (1H, s), 8,61 (1H, s ancho).

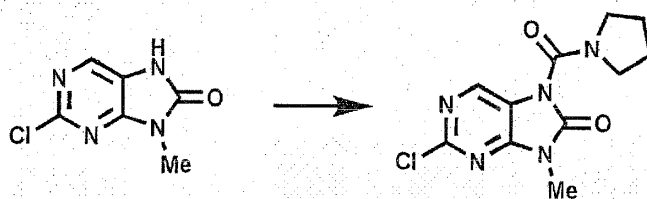
Ejemplos de Referencia 12 a 14:

- 15 Los compuestos indicados en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con un método similar al del Ejemplo de Referencia 11.

Tabla 2

		
Núm. Ej. Ref.	R	RMN H ¹
12	4-OMe	(CDCl ₃) δ: 3,05-3,25 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,79-6,8 5 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,67 (1H, s ancho).
13	3-F	(DMSO-d ₆) δ: 3,02-3,17 (4H, m), 3,26 (3H, s), 6,93-7,02 (1H, m), 7,03-7,13 (2H, m), 7,23-7,33 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,25 (1H, s ancho).
14	3-CF ₃	(DMSO-d ₆) δ: 3,12-3,21 (4H, m), 3,27 (3H, s), 7,45-7,62 (4H, m), 8,14 (1H, s), 11,26 (1H, s).
15	3-OMe	(DMSO-d ₆) δ: 2,96-3,14 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,71 (3H, s), 6,67-6,77 (1H, m), 7,08-7,39 (3H, m), 8,14 (1H, s), 11,30 (1H, s ancho).

- 20 Ejemplo de Referencia 16: Procedimiento de 2-cloro-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 A una solución de 2-Cloro-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 1> (3,0 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadieron 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (5,5 g) y cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (2,7 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el compuesto del título 3,0 g.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,90-2,09 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,63-3,71 (4H, m), 8,43 (1H, s).

10 Ejemplos de Referencia 17 a 18:

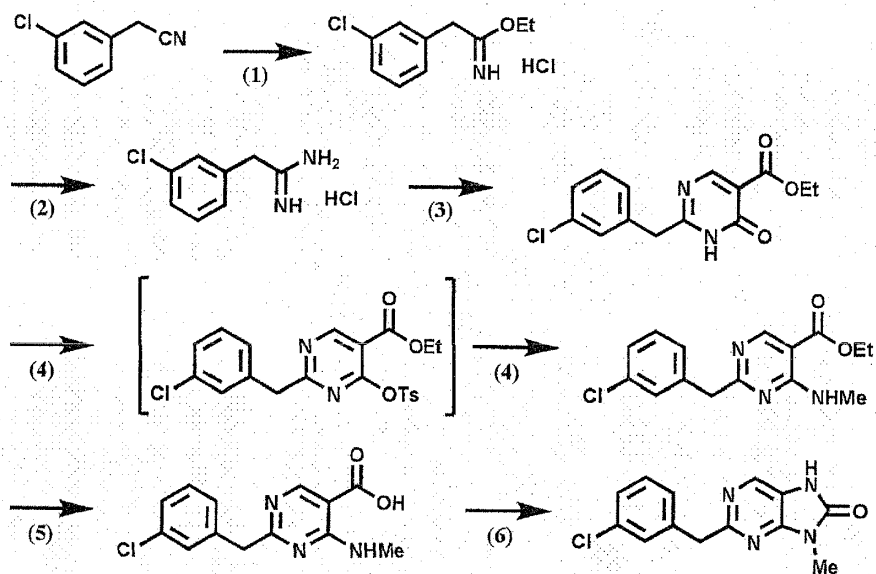
Los compuestos indicados en la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con un método similar al del Ejemplo de Referencia 16.

Tabla 3

Núm. Ej. Ref.	Estructura	RMN H^1 ($CDCl_3$) δ
17		1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,11 (3H, s), 3,41-3,61 (5H, m), 8,36 (1H, s).
18		1,93-2,09 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 8,10 (1H, s).

15

Ejemplo de Referencia 19: Procedimiento de 2-(3-clorobencil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



(1) A una solución de (3-Clorofenil)acetonitrilo (10 g) en etanol (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno/dioxano (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico (300 ml) y se secaron para proporcionar 11 g de sal de ácido clorhídrico 2-(3-Clorofenil)etanimidato.

(2) A una solución de la mezcla del producto anteriormente mencionado (11 g) y 2-propanol (20 ml) se le añadió una solución de 2 moles/L de amoniaco/2-propanol (40 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo (100 ml) y se secaron para proporcionar 5,0 g de sal de ácido clorhídrico de 2-(3-clorofenil)etanimidamida.

LC-MS, m/z; 169 (M+H)⁺ESI

(3) A una mezcla del producto anteriormente mencionado (4,7 g), etóxido de sodio (3,2 g) y etanol (100 ml) se le añadió etoximetilenmalonato de dietilo (4,5 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y después se neutralizó con 2 moles/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con Cloroformo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 5,0 g de 2-(3-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboxilato de etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,06 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,25-7,32 (4H, m), 7,41 (1H, s), 8,77 (1H, s ancho).

(4) A una mezcla del producto anteriormente mencionado (5,0 g), trietilamina (5 ml) y Diclorometano (50 ml) se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (3,4 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora, y a la mezcla de reacción se le añadió después una solución de metilamina/metanol al 40% (5 ml) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se lavó con agua (30 ml) y la capa orgánica se secó después sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2-(3-Clorobencil)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo 3,4 g.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,06 (3H, d, J = 5,0 Hz), 4,05 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,17-7,28 (3H, m), 7,40 (1H, s), 8,09 (1H, s ancho), 8,75 (1H, s).

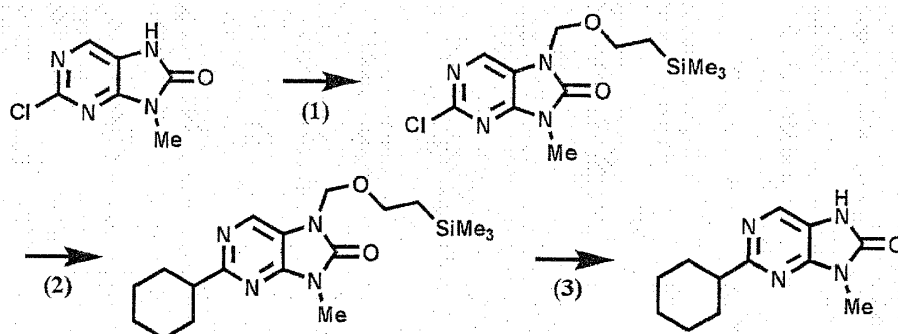
(5) A una solución del producto anteriormente mencionado (3,4 g) en etanol (50 ml) se le añadió solución de 2 moles/L de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos. El etanol se evaporó a presión reducida, y al residuo se le añadió agua y después la mezcla se neutralizó con 2 moles/L ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar 2-(3-Clorobencil)-4-(metilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo 3,0 g.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,95 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,02 (2H, s), 7,25-7,36 (3H, m), 7,40 (1H, s), 8,34 (1H, s ancho), 8,62 (1H, s), 13,27 (1H, s ancho).

(6) El producto anteriormente mencionado (3,0 g), difenilfosforilazida (3,5 g), trietilamina (2 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (30 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2,0 g del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,47 (3H, s), 4,21 (2H, s), 7,16-7,28 (3H, m), 7,36 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,97 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 20: Procedimiento de 2-ciclohexil-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

(1) A una mezcla de 2-Cloro-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 1> (3,0 g), carbonato de cesio (6,4 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (3,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 3,1 g de 2-Cloro-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

10
15
RMN ^1H (CDCl_3) δ : -0,01 (9H, s), 0,93 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,49 (3H, s), 3,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,31 (2H, s), 8,17 (1H, s).

(2) El producto anteriormente mencionado (1,0 g), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (49 mg) y una solución de 0,5 moles/L de bromuro de ciclohexilcinc/tetrahidrofurano (13,0 ml) se mezclaron en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna funcionalizada con amino (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 899 mg de 2-ciclohexil-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

20
25
RMN ^1H (CDCl_3) δ : -0,04 (9H, s), 0,87-0,99 (2H, m), 1,18-1,78 (6H, m), 1,80-2,06 (4H, m), 2,72-2,97 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,55-3,63 (2H, m), 5,28 (2H, s), 8,23 (1H, s).

(3) El producto anteriormente mencionado (899 mg) y una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (15 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió agua a la misma (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100). Los cristales brutos obtenidos se recristalizaron de una solución de acetato de etilo y hexano para proporcionar 304 mg del compuesto del título.


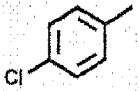
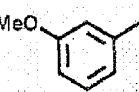
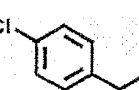
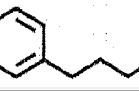
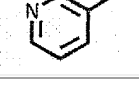
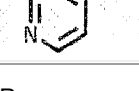
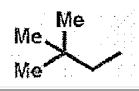
30
35
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,21-1,51 (4H, m), 1,56-1,80 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 1,95-2,07 (2H, m), 2,79-2,92 (1H, m), 3,50 (3H, s), 8,26 (1H, s), 9,94 (1H, s ancho).

Ejemplos de Referencia 21 a 34:

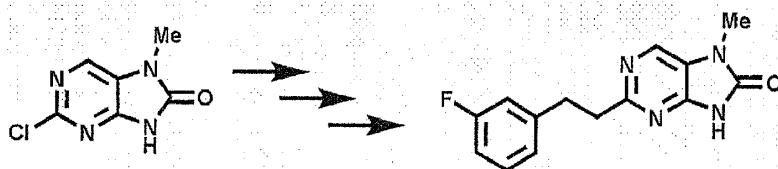
Los compuestos indicados en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con un método similar al del Ejemplo de Referencia 19 o 20.

Tabla 4

Núm. Ej. Ref.	R	RMN ^1H o LC-MS
21	Ph	(CDCl_3) δ : 3,57 (3H, s), 7,45-7,53 (3H, m), 8,36 (1H, s), 8,40-8,45 (2H, m), 8,60 (1H, s ancho).
22		($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,36 (3H, s), 7,47-7,54 (2H, m), 8,25-8,34 (3H, m), 11,49 (1H, s

		ancho).
23		(DMSO-d ₆) δ: 3,33 (3H, s), 7,48-7,61 (2H, m), 8,27-8,43 (3H, m), 11,45 (1H, s ancho).
24		(DMSO-d ₆) δ: 3,36 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,98-7,19 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,85-7,99 (2H, m), 8,31 (1H, s), 11,44 (1H, s ancho).
25		(CDCl ₃) δ : 3,45 (3H, s), 4,19 (2H, s), 7,14-7,38 (4H, m), 8,17 (1H, s), 9,65 (1H, s ancho).
26		(CDCl ₃) δ: 2,08-2,23 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,43 (3H, s), 7,11-7,35 (5H, m), 8,20 (1H, s), 8,61 (1H, s ancho).
27		(DMSO-d ₆) δ: 3,27 (3H, s), 7,03-7,49 (4H, m), 8,16 (1H, s), 11,66 (1H, s ancho).
28		(DMSO-d ₆) δ: 3,38 (3H, s), 8,18-8,26 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,64-8,76 (2H, m), 11,61 (1H, s ancho).
29	c-Pr	(CDCl ₃) δ: 0,97-1,15 (4H, m), 2,16-2,28 (1H, m), 3,31 (3 H, s), 8,52 (1H, s), 9,94 (1H, s ancho).
30	n-Pr	LC-MS, m/z; 193 (M+H) ⁺ ESI
31	Me	LC-MS, m/z; 165 (M+H) ⁺ ESI
32	n-Bu	LC-MS, m/z; 185 (M+H) ⁺ ESI
33		LC-MS, m/z; 219 (M-H) ⁻ ESI
34	Bn	(DMSO-d ₆) δ: 4,12 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,07-7,51 (5H, m), 7,96 (1H, s), 11,26 (1H, s ancho).

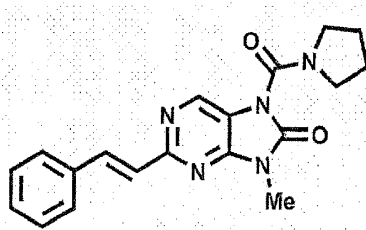
Ejemplo de Referencia 35: Procedimiento de 2-[2-(3-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 El compuesto del título se preparó utilizando el compuesto del Ejemplo de Referencia 2 de acuerdo con un método similar al del Ejemplo de Referencia 20.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,8-3,19 (2H, m), 3,20-3,32 (2H, m), 3,45 (3H, s), 6,79-7,07 (3H, m), 7,14-7,33 (1H, m), 8,15 (1H, s), 10,44 (1H, s ancho).

10

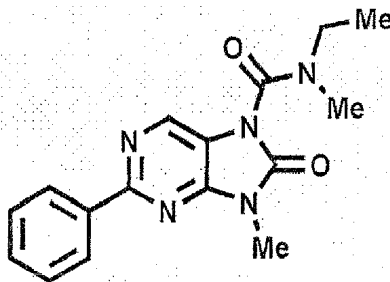
Ejemplo 1: Procedimiento de 9-metil-2-[(E)-2-feniletetil]-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 A una mezcla de 9-metil-2-[(E)-2-feniletetil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 3> (100 mg), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (133 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (106 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 56 mg del compuesto del título.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,90-2,10 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 7,22 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,30-7,44 (3H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,57 (1H, s).

Ejemplo 2: Procedimiento de N-etil-N, 9-dimetil-8-oxo-2-fenil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida



15 A una solución de N-etilmetilamina (78 mg) y trifosgeno (209 mg) en Diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (365 μl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 21> (200 mg) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (220 mg) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 156 mg del compuesto del título.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,14 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,57 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,45-7,53 (3H, m), 8,39-8,47 (2H, m), 8,57 (1H, s).

Ejemplos 3 a 165:

30 Los compuestos indicados en las Tablas 5 a 31 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 1 o 2.

Tabla 5

Núm. Ej.	R	RMN ^1H (CDCl_3) δ
3	4-CF ₃	1,93-2,10 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,67-3,73 (4H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,68-7,74 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,59 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

4	4-OMe	1,92-2,07 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,66-3,73 (4H, m), 3,85 (3H, s), 6,89-6,96 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,52-7,61 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,54 (1H, s).
5	4-F	1,93-2,11 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,66-3,76 (4H, m), 7,04-7,13 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,55-7,64 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,56 (1H, s).
6	3-F	1,91-2,11 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,64-3,77 (4H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,28-7,42 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,57 (1H, s).
7	3-OMe	1,88-2,12 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 3,85 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,15-7,35 (4H, m), 7,89 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,57 (1H, s).
8	4-Cl	1,88-2,13 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,64-3,81 (4H, m), 7,18 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,32-7,42 (2H, m), 7,51-7,61 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,56 (1H, s).
9	4-Me	1,89-2,12 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,65-3,77 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,55 (1H, s).
10	3-CF ₃	1,93-2,09 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,66-3,74 (4H, m), 7,28 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,48-7,60 (2H, m), 7,76-7,81 (1H, m), 7,84-7,89 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,58 (1H, s).

Tabla 6

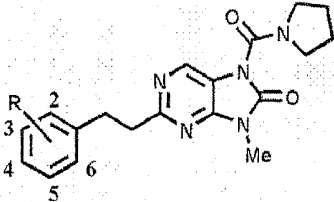
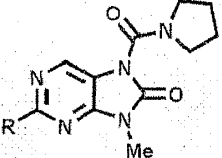
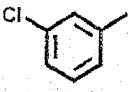
Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		
11	H	1,87-2,11 (4H, m), 3,09-3,30 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 7,15-7,32 (5H, m), 8,50 (1H, s).
12	4-OMe	1,94-2,07 (4H, m), 3,04-3,26 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,62-3,72 (4H, m), 3,78 (3H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 8,20 (1H, s).
13	3-F	1,89-2,09 (4H, m), 3,11-3,29 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,65-3,73 (4H, m), 6,83-6,92 (1H, m), 6,94-7,00 (1H, m), 7,01-7,06 (1H, m), 7,18-7,26 (1H, m), 8,50 (1H, s).
14	3-CF ₃	1,90-2,08 (4H, m), 3,18-3,30 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,65-3,71 (4H, m), 7,36-7,47 (3H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 8,50 (1H, s).
15	3-OMe	1,90-2,09 (4H, m), 3,09-3,30 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,65-3,76 (4H, m), 3,79 (3H, s), 6,71-6,78 (1H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 8,50 (1H, s).

Tabla 7

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (ODCl ₃) δ
		
16	Ph	2,98-3,12 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,65-3,80 (4H, m), 7,42-7,55 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,65 (1H, s).
17		1,92-2,10 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 8,31-8,34 (1H, m), 8,43-8,45 (1H, m), 8,64 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

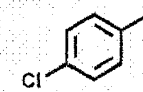
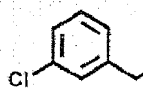
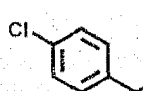
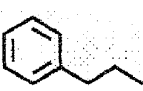
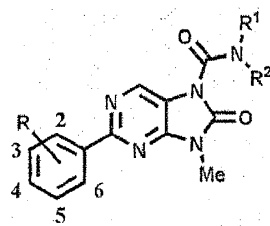



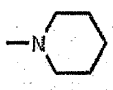
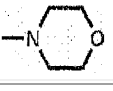
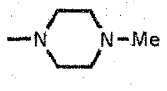
18		1,92-2,10 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 8,36-8,41 (2H, m), 8,68 (1H, s).
19		1,89-2,09 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,62-3,71 (4H, m), 4,21 (2H, s). 7,15-7,29 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 8,50 (1H, s).
20		1,88-2,07 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,61-3,71 (4H, m), 4,20 (2H, s). 7,23-7,32 (4H, m), 8,49 (1H, s).
21		1,90-2,08 (4H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,7 Hz). 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,45 (3H, s), 3,64-3,73 (4H, m). 7,14-7,32 (5H, m), 8,50 (1H, s).

Tabla 8

			
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
22	H		3,18 (6H, s), 3,54 (3H, s), 7,45-7,52 (3H, m) 8,41-8,46 (2H, m), 8,59 (1H, s).
23	H		2,34-2,48 (2H, m), 3,52 (3H, s), 4,19-4,57 (4H, m). 7,44-7,53 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,86 (1H, s).
24	H		1,67-1,80 (6H, m), 3,54 (3H, s), 3,52-3,67 (4H, m), 7,45-7,53 (3H, m), 8,40-8,46 (2H, m), 8,60 (1H, s).
25	H		3,53 (3H, s), 3,62-3,74 (4H, m), 3,82-3,89 (4H, m), 7,45-7,53 (3H, m), 8,40-8,47 (2H, m), 8,63 (1H, s).
26	H		2,37 (3H, s), 2,55-2,60 (4H, m), 3,54 (3H, s) 3,55-3,82 (4H, m), 7,45-7,53 (3H, m). 8,40-8,47 (2H, m), 8,62 (1H, s).
27	H		3,33 (3H, s), 3,56 (3H, s), 7,17-7,28 (3H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 8,38-8,46 (2H, m), 8,65 (1H, s).

			
--	--	---	--

Tabla 9 (Continuación de Tabla 8)


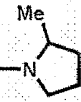
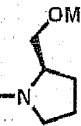


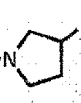



Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
28	H		1,32-1,47 (3H, m), 1,79-1,94 (2H, m), 1,96-2,07 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,82-3,94 (1H, m), 4,22-4,35 (1H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 8,40-8,47 (2H, m), 8,65 (1H, s).
29	H		1,79-2,11 (3H, m), 2,12-2,29 (1H, m), 3,09-3,91 (10H, m), 4,35-4,55 (1H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,61 (1H, s).
30	H		3,54 (3H, s), 4,52-4,81 (4H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 8,40-8,48 (2H, m), 8,93 (1H, s).
31	H		2,75 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,56 (3H, s), 4,15-4,26 (4H, m), 7,46-7,54 (3H, m), 8,40-8,48 (2H, m), 8,68 (1H, s).
32	H		2,06-2,31 (1H, m), 2,32-2,51 (1H, m), 3,49-3,58 (4H, m), 3,69-4,03 (4H, m), 7,21-7,41 (5H, m), 7,4,5-7,54 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,68 (1H, s).
33	H		1,84-2,11 (4H, m), 2,74-2,91 (1H, m), 3,09-3,51 (3H, m), 3,55 (3H, s), 3,93-4,63 (1H, m), 7,20-7,38 (5H, m), 7,45-7,54 (3H, m), 8,41-8,48 (2H, m), 8,64 (1H, s).
34	H		3,09 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,75 (2H, s), 7,24-7,56 (8H, m), 8,41-8,49 (2H, m), 8,61 (1H, s).

Tabla 10 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
35	H		1,96-2,12 (2H, m), 2,56-2,83 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,43-3,67 (5H, m), 7,05-7,37 (5H, m), 7,46-7,55 (3H, m), 8,41-8,47 (2H, m), 8,55 (1H, s).

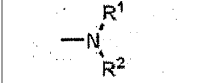
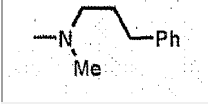
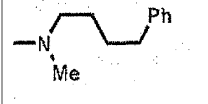
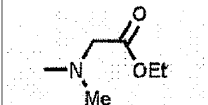
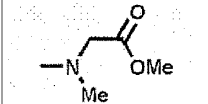
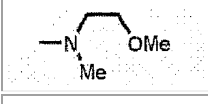
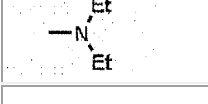
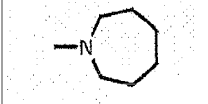
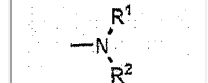
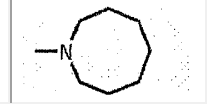
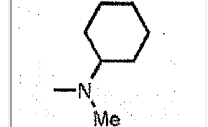
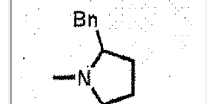
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
			
36	H		1,61-1,82 (4H, m), 2,57-2,76 (2H, m), 3,1 1 (3H, s), 3,47-3,62 (5H, m), 7,05-7,34 (5H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 8,38-8,47 (2H, m), 8,54 (1H, s).
37	H		1,19-1,42 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,14-4,35 (4H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 8,39-8,47 (2H, m), 8,63 (1H, s).
38	H		3,24 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,73-3,88 (3H, m), 4,21-4,30 (2H, m), 7,45-7,54 (3H, m), 8,40-8,49 (2H, m), 8,63 (1H, s).
39	H		3,21 (3H, s ancho), 3,35 (3H, s ancho), 3,54 (3H, s), 3,60-3,74 (4H, m), 7,43-7,53 (3H, m), 8,39-8,46 (2H, m), 8,55 (1H, s).
40	H		1,30 (6H, t, J = 7,2 :Hz), 3,54 (3H, s), 3,56 (4H, q, J = 7,2 Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,52 (1H, s).
41	H		1,59-1,71 (4H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,62-3,72 (4H, m), 7,44-7,52 (3H, m), 8,40-8,47 (2H, m), 8,53 (1H, s).

Tabla 11 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
42	H		1,48-1,77 (8H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,56-3,69 (4H, m), 7,43-7,53 (3H, m), 8,40-8,46 (2H, m), 8,50 (1H, s).
43	H		1,07-1,23 (1H, m), 1,32-1,81 (5H, m), 1,84-1,99 (4H, m), 3,02 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,90-4,31 (1H, m), 7,45-7,54 (3H, m), 8,40-8,47 (2H, m), 8,54 (1H, s).
44	H		1,72-2,12 (4H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 3,44-3,66 (4H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 7,21-7,39 (3H, m), 7,44-7,54 (4H, m), 8,38-8,48 (3H, m), 8,68 (1H, s).

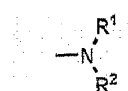
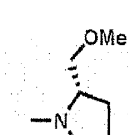
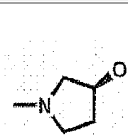
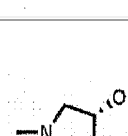
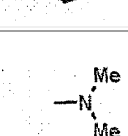
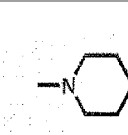

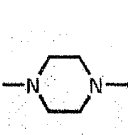
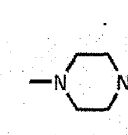
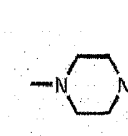
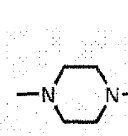
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
45	H		1,77-2,12 (3H, m), 2,12-2,29 (1H, m). 3,10-3,90 (10H, m), 4,37-4,54 (1H, m), 7,51-7,54 (3H, m), 8,37-8,48 (2H, m), 8,61 (1H, s).
46	3-OMe		2,02-2,16 (1H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,64-3,83 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,05-4,12 (1H, m), 6,98-7,07 (1H, m). 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,98-8,10 (2H, m), 9,33 (1H, s).
47	3-OMe		2,03-2,15 (1H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,65-3,81 (4H, m), 3,93 (3H, s), 4,09-4,12 (1H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,99-8,09 (2H, m), 9,34 (1H, s).
4,8	3-OMe		3,18 (6H, s), 3,54 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,00-7,05 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,07 (2H, m), 8,59 (1H, s).
49	3-OMe		1,64-1,82 (6H, m), 3,53 (3H, s), 3,42-3,70 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,98-7,05 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,06 (2H, m), 8,59 (1H, s).

Tabla 12 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
50	H		3,56 (3H, s), 3,73-3,92 (8H, m), 6,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,70 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 8,41-8,48 (3H, m), 8,66 (1H, s).
51	H		3,56 (3H, s), 3,66-3,84 (4H, m), 4,00-4,08 (4H, m), 6,57 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 8,35 (2H, d, J = 4, 7 Hz), 8,40-8,48 (2H, m), 8,65 (1H, s).
52	H		3,56 (3H, s), 3,64-3,85 (4H, m), 4,01-4,08 (4H, m), 6,57 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,46-7,55 (3H, m), 8,35-8,45 (5H, m), 8,65 (1H, s).
53	H		2,41 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,65-3,93 (8H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,38-7,55 (4H, m), 8,39-8,50 (2H, m), 8,64 (1H, s).
54	H		3,55 (3H, s), 3,69-3,85 (8H, m), 3,88 (3H, s), 6,18 (2H, dd, J = 17,5,


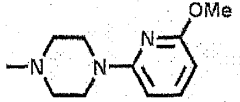
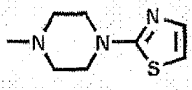
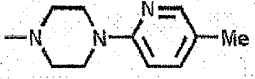
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
			8,0 Hz), 7,39-7,56 (4H, m), 8,39-8,51 (2H, m), 8,65 (1H, s).
55	H		3,55 (3H, s), 3,64-3,89 (8H, m), 6,66 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,65 (1H, s).
56	H		2,22 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,60-3,89 (8H, m), 6,60-6,66 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 7,43-7,55 (3H, m), 8,01-8,07 (1H, m), 8,38-8,48 (2H, m), 8,64 (1H, s).

Tabla 13 (Continuación de Tabla 8)



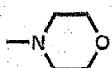
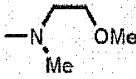

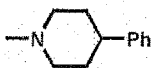
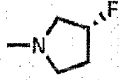
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (COCl ₃) δ
57	3-OMe		2,33-2,48 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,22-4,54 (4H, m), 6,98-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,97-8,08 (2H, m), 8,85 (1H, s).
58	3-OMe		3,53 (3H, s), 3,61-3,75 (4H, m), 3,82-3,90 (4H, m), 3,92 (3H, s), 7,00-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,08 (2H, m), 8,63 (1H, s).
59	3-OMe		3,14-3,49 (5H, m), 3,53 (3H, s), 3,60-3,81 (2H, m), 3,92 (3H, s), 7,00-7,09 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,09 (2H, m), 8,54 (1H, s).
60	3-OMe		1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,14 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,57 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,99-7,07 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,09 (2H, m), 8,56 (1H, s).
61	3-OMe		3,29-3,35 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,63-3,91 (5H, m), 3,92 (3H, s), 6,87-6,92 (2H, m), 7,01-7,06 (1H, m), 7,23-7,28 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,99-8,07 (2H, m), 8,64 (1H, s).
62	3-OMe		1,99-2,50 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,66-4,15 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,171-5,51 (1H, m), 6,99-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,07 (2H, m), 8,68 (1H, s).

Tabla 14 (Continuación de Tabla 8)


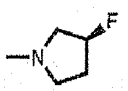
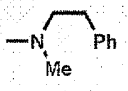
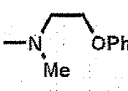
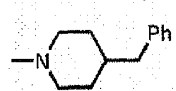
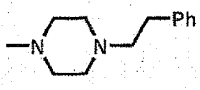

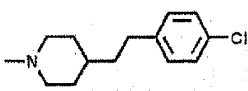
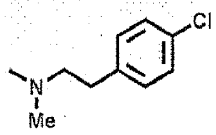

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
63	3-OMe		1,99-2,50 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,66-4,15 (4H, m), 3,93 (3H, s), 5,17-5,51 (1H, m), 6,99-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95-8,07 (2H, m), 8,68 (1H, s).
64	3-OMe		3,29 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,14-4,38 (2H, m), 6,60-7,08 (4H, m), 7,16-7,34 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,08 (2H, m), 8,57 (1H, s).
65	3-OMe		3,29 (3H, s ancho), 3,52 (3H, s), 3,89-3,99 (5H, m), 4,14-4,40 (2H, m), 6,67-7,09 (3H, m), 7,17-7,35 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,10 (2H, m), 8,57 (1H, s).
66	3-OMe		1,37-1,63 (4H, m), 1,71-1,91 (3H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,92-3,17 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,99-7,07 (1H, m), 7,13-7,35 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,07 (2H, m), 8,59 (1H, s).
67	3-OMe		2,64-2,74 (6H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,57-3,83 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,06 (1H, m), 7,17-7,34 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,07 (2H, m), 8,62 (1H, s).

Tabla 15 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
68	3-OMe		1,35-1,71 (5H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,96-3,22 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,79-4,59 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,06 (1H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,08 (2H, m), 8,59 (1H, s).
69	3-OMe		2,90-3,04 (2H, m), 3,14 (3H, s ancho), 3,52 (3H, s), 3,76 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,98-7,34 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,07 (2H, m), 8,49 (1H, s ancho).
70	3-OMe		1,29 (6H, t, J = 7,2 Hz), 3,48-3,62 (7H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,07 (2H, m), 8,51 (1H, s).


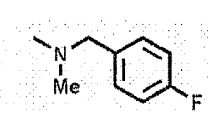
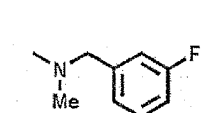
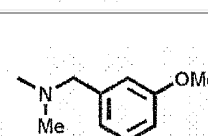
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
71	3-OMe		3,07 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,99 (3 H, s). 4,69 (2H, s), 7,04-7,20 (3H, m), 7,23-7,55 (3H, m), 8,11-8,30 (2H, m), 8,75 (1H, s).
72	3-OMe		3,10 (3H, s), 3,62 (3H, s). 3,98 (3 H, s). 4,72 (2H, s), 6,97-7,25 (4H, m), 7,32-7,52 (2H, m), 8,11-8,24 (2H, m), 8,74 (1H, s).
73	3-OMe		3,10 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,82 (3 H, s), 3,92 (3H, s), 4,72 (2H, s), 6,79-7,10 (4H, m), 7,23-7,35 (1H, m) 7,40 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,97-8,08 (2H, m), 8,60 (1H, s).

Tabla 16 (Continuación de Tabla 8)


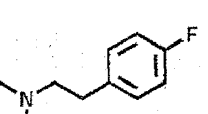
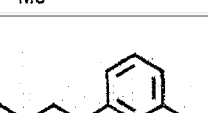


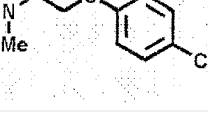
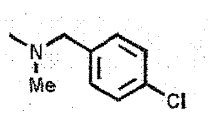
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ , (CDCl ₃) δ
74	3-OMe		2,86-3,21 (5H, m), 3,53 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,7 9-7:35 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95-8,62 (3H, m).
75	3-OMe		2,93-3,26 (5H, m), 3,53 (3H, s), 3,78 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,7 3-7,34 (5H, m), 7,40 (1N, t, J = 7,9 Hz), 7,97-8,57 (3H, m).
76	3-OMe		2,86-3,23 (5H, m), 3,53 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,8 8-7,36 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95-8,59 (3H, m).
77	3-OMe		3,28 (3H, s). 3,52 (3H, s), 3,89-4,04 (5H, m). 4,12-4,38 (2H, m), 6,60-6,96 (2H, m), 7,00-7,09 (1H, m), 7,12-7,34 (2H, m). 7,40 (1H, t J = 8,0 Hz), 7 97-8,10 (2H, m), 8,56 (1H, s).
78	3-OMe		3,08 (3H, s), 3,55 (3H, s). 3,92 (3H, s), 4,71 (2H, s), 6,99-7,06 (1H, m), 7, 22-7,44 (5H, m), 7,98-8,08 (2H, m), 8,61 (1H, s).
79	3-OMe		3,10 (3H, s). 3,55 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,72 (2H, s), 6,99-7,08 (1H, m), 7, 19-7,46 (5H, m), 7,97-8,09 (2H, m), 8,62 (1H, s).

Tabla 17 (Continuación de Tabla 8)


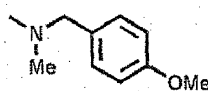
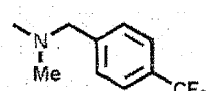
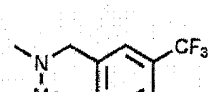
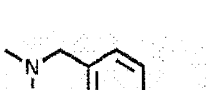

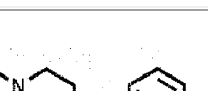

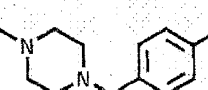
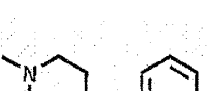
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
80	3-OMe		3,05 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,67 (2H, s), 6,84-6,95 (2H, m), 6,99-7,06 (1H, m), 7,19-7,44 (3H, m), 7,97-8,08 (2H, m), 8,60 (1H, s).
81	3-OMe		3,12 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,81 (2H, s), 7,00-7,06 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45-7,61 (2H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 7,98-8,09 (2H, m), 8,62 (1H, s).
82	3-OMe		3,12 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,81 (2H, s), 6,99-7,07 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,47-7,72 (4H, m), 7,98-8,08 (2H, m), 8,61 (1H, s).
83	3-OMe		3,10 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,75 (2H, s), 7,00-7,06 (1H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 7,34-7,51 (3H, m), 7,98-8,08 (2H, m), 8,61 (1H, s).
84	3-OMe		2,54-2,64 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,54 (2H, s), 3,57-3,75 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,97-7,07 (3H, m), 7,24-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,07 (2H, m), 8,61 (1H, s).
85	3-OMe		2,55-2,65 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,54-3,76 (6H, m), 3,92 (3H, s), 6,91-7,14 (4H, m), 7,23-7,34 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,06 (2H, m), 8,61 (1H, s).

Tabla 18 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
86	3-OMe		2,54-2,64 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,54 (2H, s), 3,57-3,77 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,98-7,07 (1H, m), 7,22-7,35 (4H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,07 (2H, m), 8,61 (1H, s).
87	3-OMe		2,56-2,66 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,58-3,78 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,06 (1H, m), 7,17-7,31 (3H, m), 7,34-7,45 (2H, m), 7,96-8,08 (2H, m), 8,61 (1H, s).
88	3-OMe		3,09 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,75 (2H, s), 6,99-7,07 (1H, m), 7,20-7,51 (6H, m), 7,97-8,09 (2H, m), 8,60 (1H, s).



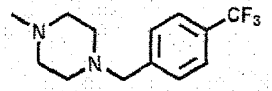
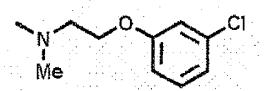
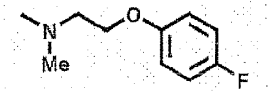

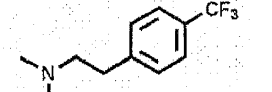
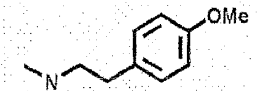
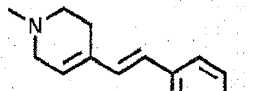
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
			
89	3-OMe		2,56-2,66 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,59-3,76 (6H, m), 3,92 (3H, s), 6,98-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,44-7,52 (2H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,96-8,07 (2H, m), 8,61 (1H, s).
90	3-OMe		3,28 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,82-3,97 (5H, m), 4,17-4,35 (2H, m), 6,56-6,98 (3H, m), 6,98-7,06 (1H, m), 7,07-7,28 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95-8,08 (2H, m), 8,56 (1H, s).
91	3-OMe		3,28 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,88-3,98 (5H, m), 4,17-4,31 (2H, m), 6,58-7,07 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,09 (2H, m), 8,57 (1H, s).

Tabla 19 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
92	3-OMe		2,75-3,04 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,52 (3H, s ancho), 3,75 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,92 (3H, s), 6,53-7,24 (5H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,97-8,10 (2H, m), 8,49 (1H, s ancho).
93	3-OMe		2,79-3,06 (2H, m), 3,15 (3H, s ancho), 3,49-3,89 (5H, m), 3,52 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,51-7,24 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,11 (2H, m), 8,47 (1H, s ancho).
94	3-OMe		2,61-2,71 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,72-3,89 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,28-4,36 (2H, m), 5,79-5,91 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,98-7,07 (1H, m), 7,24-7,45 (5H, m), 7,97-8,09 (2H, m), 8,63 (1H, s).
95	3-OMe		2,57-2,74 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,69-3,90 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,25-4,39 (2H, m), 5,76-5,91 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,97-7,08 (3H, m), 7,34-7,44 (3H, m), 7,97-8,08 (2H, m), 8,63 (1H, s).


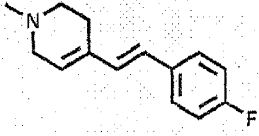
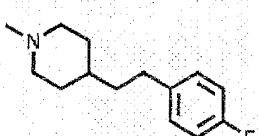

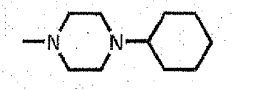
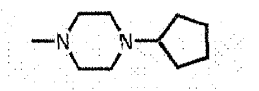
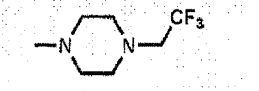
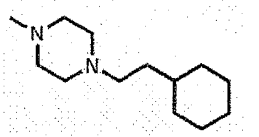
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
			
96	3-OMe		1,36-1,72 (5H, m), 1,81-1,96 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,20 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,88-4,52 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,92-7,07 (3H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,08 (2H, m), 8,59 (1H, s).

Tabla 20 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
97	3-OMe		1,10-1,35 (5H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 2,29-2,41 (1H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,56-3,77 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,07 (2H, m), 8,61 (1H, s).
98	3-OMe		1,35-1,50 (2H, m), 1,51-1,79 (4H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,52-2,72 (5H, m), 3,53 (3H, s), 3,58-3,81 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,07 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,97-8,08 (2H, m), 8,62 (1H, s).
99	3-OMe		2,79-2,93 (4H, m), 3,06 (2H, q, J = 9,4 Hz), 3,53 (3H, s), 3,57-3,80 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,98-7,08 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95-8,09 (2H, m), 8,61 (1H, s).
100	3-OMe		0,84-1,01 (2H, m), 1,10-1,33 (4H, m), 1,35-1,47 (2H, m), 1,55-1,77 (5H, m), 2,38-2,48 (2H, m), 2,54-2,65 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,57-3,79 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,98-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,96-8,07 (2H, m), 8,61 (1H, s).
101	3-OMe		1,48-1,70 (2H, m), 1,94-2,25 (4H, m), 3,04-3,31 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,79-4,62 (6H, m), 6,84-7,07 (4H, m), 7,23-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,09 (2H, m), 8,61 (1H, s).

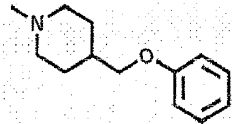
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
			

Tabla 21 (Continuación de Tabla 8)


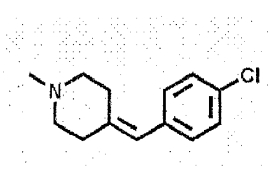
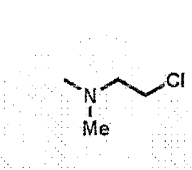
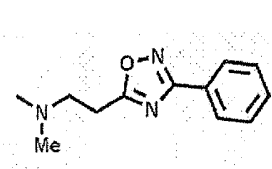
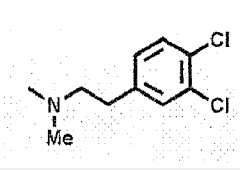
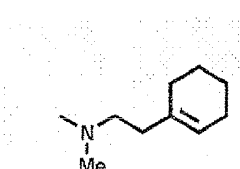

Núm. de Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
102	3-OMe		2,54-2,61 (2H, m), 2,63-2,72 (2H, m), 3,47-3,83 (7H, m), 3,92 (3H, s), 6,40 (1H, s), 7,00-7,06 (1H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 7,25-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,62 (1H, s).
103	3-OMe		3,14-3,31 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3, 72-3,92 (5H, m), 3,92 (3H, s), 6,99-7,07 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8, 0 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,57 (1H, s).
104	3-OMe		3,22 (3H, s), 3,41 (2H, t, J= 6,9 Hz), 3,52 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,0 6 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,98-7,06 (1H, m), 7,33-7,56 (4H, m), 7,87-8, 14 (4H, m), 8,50 (1H, s ancho).
105	3-OMe		2,89-3,03 (2H, m), 3,15 (3H, s ancho), 3,53 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 72 Hz), 3,92 (3H, s), 6,95-7,49 (5H, m), 7,95-8,07 (2H, m), 8,10-8,66 (1H, m).
106	3-OMe		1,40-1,69 (4H, m), 1,87-2,09 (4H, m), 2,22-2,39 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,92 (3H, s), 5,43-5,60 (1H, m), 6,98-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,08 (2H, m), 8,53 (1H, s).

Tabla 22 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
107	3-OMe		0,85-1,08 (3H, m ancho), 1,66-1,81 (2H, m ancho), 3,14 (3H, s), 3,46-3,56 (2H, m ancho), 3,54 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,00-7,05 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 H z), 7,98-8,06 (2H, m), 8,55 (1H, s).


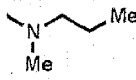
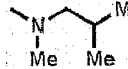
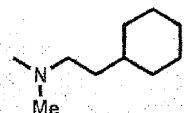
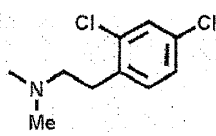
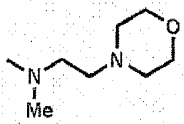

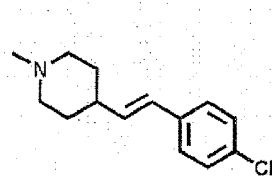
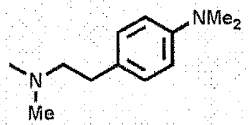
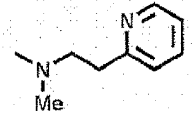
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
			
108	3-OMe		0,79-1,10 (6H, m ancho), 2,01-2,18 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,36-3,46 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,00-7,07 (1H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,98-8,08 (2H, m), 8,55 (1H, s).
109	3-OMe		0,78-1,84 (13H, m), 3,13 (3H, s), 3,47-3,59 (5H, m), 3,92 (3H, s), 6,97-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,07 (2H, m), 8,54 (1H, s).
110	3-OMe		2,89-3,36 (5H, m), 3,52 (3H, s), 3,70-3,89 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,97-7,32 (4H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,96-8,61 (3H, m).
111	3-OMe		2,32-2,79 (6H, m), 3,19 (3H, s), 3,48-3,82 (6H, m), 3,54 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,97-7,09 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,94-8,12 (2H, m), 8,57 (1H, s).

Tabla 23 (Continuación de Tabla 8)

Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
112	3-OMe		1,55-1,82 (2H, m), 1,86-2,04 (2H, m), 2,37-2,56 (1H, m), 3,06-3,35 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,84-4,48 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,16 (1H, dd, J = 16,0, 6,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,98-7,09 (1H, m), 7,22-7,36 (4H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,10 (2H, m), 8,61 (1H, s).
113	3-OMe		2,56-3,09 (8H, m), 3,20 (3H, s ancho), 3,51 (3H, s), 3,68-3,85 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,23-6,51 (1H, m), 6,60-7,24 (4H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,92-8,59 (3H, m).
114	3-OMe		2,93-3,31 (5H, m), 3,52 (3H, s), 3,84-4,04 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,87-7,35 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48-7,71 (1H, m), 7,94-8,07 (2H, m), 8,07-8,68 (2H, m).


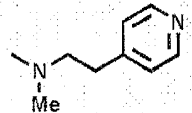
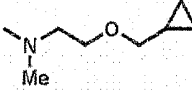
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
115	3-OMe		3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,15 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,98-7,07 (1 H, m), 7,09-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-8,09 (2H, m) , 8,21-8,66 (3H, m).
116	3-OMe		0,05-0,36 (2H, m), 0,40-0,68 (2H, m), 0,84-1,17 (1H, m), 3,16-3,42 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,63-3,85 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,96-7,12 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,93-8,15 (2H, m), 8,55 (1 H. s).

Tabla 24 (Continuación de Tabla 8)


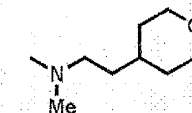
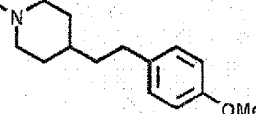
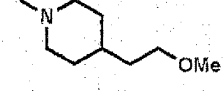
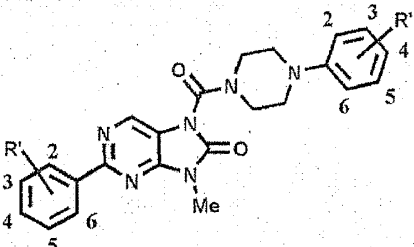
Núm. Ej.	R		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
117	3-OMe		1,22-1,44 (2H, m), 1,44-1,74 (5H, m) , 3,14 (3H, s), 3,27-3,45 (2H, m), 3,47-3,65 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,81-4,02 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,97-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz) , 7,95-8,08 (2H, m), 8,55 (1H, s).
118	3-OMe		1,34-1,73 (7H, m), 1,80-1,98 (2H, m) , 2,55-2,71 (2H, m), 2,96-3,22 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,80-6,92 (2H, m), 6,99-7,17 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz) , 7,97-8,10 (2H, m), 8,59 (1H, s).
119	3-OMe		(CDCl ₃) δ : 1,33-1,52 (2H, m), 1,54-1,94 (5H, m), 2,97-3,22 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,3 Hz) 3,53 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,01-4,60 (2H, m), 6,98-7,07 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,97-8,09 (2H, m), 8,59 (1H, s).

Tabla 25

			
Núm. Ej.	R'	R''	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
120	H	H	3,33-3,38 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,77-3,90 (4H, m), 6,90-7,00 (3H, m), 7,27-7,34 (2H, m),

ES 2 626 246 T3

			7,47-7,53 (3H, m), 8,41-8,47 (2H, m), 8,65 (1H, s).
121	H	3-OMe	3,32-3,39 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,75-3,90 (4H, m), 6,45-6,55 (2H, m), 6,55-6,62 (1H, m). 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 8,41-8,47 (2H, m), 8,65 (1H, s).
122	H	2-OMe	3,20-3,28 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,79-3,98 (4H, m), 6,89-7,01 (3H, m), 7,03-7,10 (1H, m), 7,46-7,54 (3H, m), 8,41-8,50 (2H, m), 8,66 (1H, s)
123	H	4-F	3,21-3,29 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,74-3,90 (4H, m), 6,88-7,04 (4H, m), 7,44-7,52 (3H, m), 8,39-8,47 (2H, m), 8,65 (1H, s).
124	H	3-F	3,31-3,44 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,69-3,96 (4H, m), 6,56-6,68 (1H, m), 6,68-6,76 (1H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 8,40-8,48 (2H, m), 8,65 (1H, s).
125	H	2-F	3,20-3,31 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,72-3,96 (4H, m), 6,93-7,13 (4H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 8,38-8,47 (2H, m), 8,66 (1H, s).
126	H	4-Cl	3,26-3,35 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,71-3,92 (4H, m), 6,85-6,93 (2H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 8,39-8,48 (2H, m), 8,65 (1H, s).

Tabla 26 (Continuación de Tabla 25)

Núm. Ej.	R'	R''	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
127	H	2-Cl	3,13-3,27 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,69-3,99 (4H, m), 6,98-7,11 (2H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,43-7,53 (3H, m), 8,39-8, 43 (2H, m), 8,65 (1H, s).
128	H	4-Me	2,29 (3H, s), 3,23-3,34 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,7 0-3,97 (4H, m), 6,84-6,93 (2H, m), 7,07-7,15 (2H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 8,40-8,48 (2H, m), 8,65 (1H, s).
129	H	3-Me	2,34 (3H, s), 3,29-3,37 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,7 3-3,91 (4H, m), 6,72-6,82 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,44-7,54 (3H, m), 8,39-8,47 (2H, m). 8,65 (1H, s).
130	H	2-Me	2,35 (3H, s), 2,99-3,14 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,6 9-3,99 (4H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,14-7,24 (2H, m), 7,43-7,54 (3H, m), 8,39-8,47 (2H, m), 8,66 (1H, s).
131	H	4-OEt	1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,18-3,28 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,71-3,95 (4H, m), 4,00 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,82-7,00 (4H, m), 7,43-7,56 (3H, m), 8,39-8,49 (2H, m), 8,65 (1H, s).
132	H	4-CN	3,49-3,62 (7H, m), 3,73-3,95 (4H, m), 6,87-6,96 (2H, m), 7,46-7,55 (3H, m), 7,88-7,95 (2H, m), 8,4 0-8,48 (2H, m), 8,66 (1H, s).
133	H	4-Ac	2,55 (3H, s), 3,49-3,64 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,7 2-3,97 (4H, m), 6,87-6,96 (2H, m), 7,44-7,55 (3H, m), 7,87-7,96 (2H, m), 8,40-8,49 (2H, m), 8,66 (1H, s).
134	H	4-CF ₃	3,42-3,51 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,75-3,91 (4H, m), 6,94-7,01 (2H, m), 7,45-7,56 (5H, m), 8,40-8,47 (2H, m), 8,66 (1H, s).
135	H	4-OMe	3,19-3,26 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,7 5-3,92 (4H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,46-7,54 (3H, m), 8,40-8,47 (2H, m), 8,65 (1H, s).
136	3-OMe	4-F	3,22-3,32 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,73-3,91 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,88-7,07 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,64 (1H, s).

Tabla 27 (Continuación de Tabla 25)

Núm. Ej.	R'	R''	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
137	3-OMe	3-F	3,32-3,42 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,72-3,91 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,56-6,68 (2H, m), 6,68-6,76 (1H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,18-7,28 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,07 (2H, m), 8,65 (1H, s).
138	3-OMe	4-Me	2,29 (3H, s), 3,25-3,33 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,7 5-3,90 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,86-6,93 (2H, m), 7,00-7,06 (1H, m). 7,07-7,15 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,64 (1H, s).
139	3-OMe	3-Me	2,34 (3H, s), 3,30-3,40 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,7 1-3,90 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,70-6,84 (3H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,13-7,24 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,09 (2H, m), 8,64 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R'	R''	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
140	3-OMe	H	3,32-3,40 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,74-3,90 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,88-7,07 (4H, m), 7,24-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,64 (1H, s).
141	3-OMe	4-OEt	1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,20-3,26 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,74-3,89 (4H, m), 3,92 (3H, s), 4,00 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,82-6,98 (4H, m), 7,00-7,07 (1 H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,64 (1H, s).
142	3-OMe	4-Cl	3,28-3,34 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,76-3,88 (4H, m), 3,92 (3H, s), 6,86-6,92 (2H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,07 (2H, m), 8,64 (1H, s).

Tabla 28

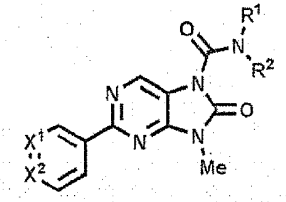
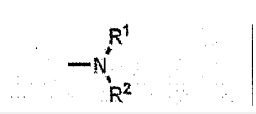
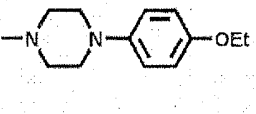
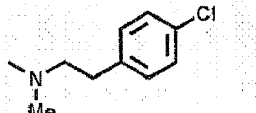
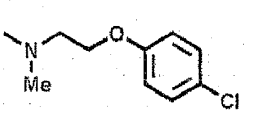
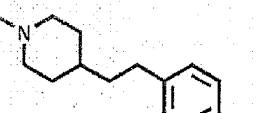
			
Núm. Ej.	X ¹	X ²	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
143	N	CH	 3,18 (6H, s), 3,55 (3H, s), 7,38-7,44 (1H, m), 8,61 (1H, s), 8,66-8,73 (2H, m), 9,62-9,66 (1H, m).
144	N	CH	 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,19-3,27 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,73-3,93 (4H, m), 4,00 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,82-6,90 (2H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 8,64-8,74 (3H, m), 9,62-9,67 (1H, m).
145	N	CH	 2,87-3,07 (2H, m ancho), 3,15 (3H, s ancho), 3,53 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,93-7,37 (4H, m), 7,37-7,47 (1 H, m), 8,51 (1H, s ancho), 8,64-8,78 (2H, m), 9,61-9,67 (1H, m).
146	N	CH	 3,29 (3H, s ancho), 3,53 (3H, s), 3,93 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 4,15-4,36 (2H, m), 6,56-6,96 (2H, m), 7,07-7,36 (2H, m), 7,38-7,47 (1H, m), 8,58 (1H, s), 8,65-8,76 (2H, m), 9,61-9,70 (1H, m).
147	N	CH	 1,32-1,74 (5H, m), 1,78-2,00 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-3,30 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,69-4,66 (2H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,23-7,29 (2 H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 8,61 (1H, s), 8,65-8,75 (2H, m), 9,61-9,65 (1H, m).

Tabla 29 (Continuación de Tabla 28)



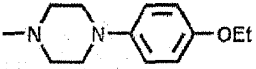
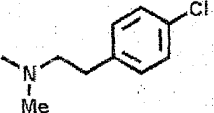
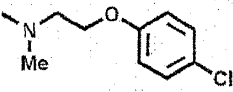
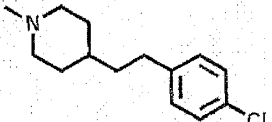
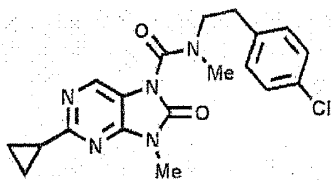
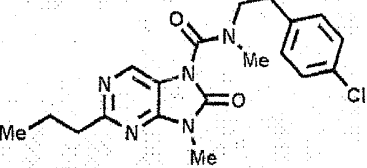
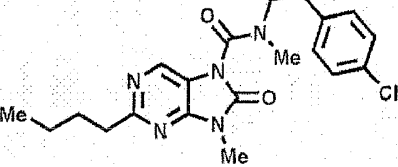
Núm. Ej.	X ¹	X ²		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
148	CH	N		3,18 (6H, s), 3,56 (3H, s), 8,25-8,31 (2H, m), 8,64 (1H, s), 8,73-8,79 (2H, m).
149	CH	N		1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,18-3,28 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,72-3,94 (4H, m), 4,00 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,82-6,98 (4H, m), 8,26-8,32 (2H, m), 8,69 (1H, s), 8,74-8,79 (2H, m).
150	CH	N		2,85-3,29 (5H, m), 3,54 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,93-7,48 (4H, m), 8,26-8,32 (2H, m), 8,58 (1H, s ancho), 8,74-8,80 (2H, m).
151	CH	N		3,29 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,06-4,42 (2H, m), 6,54-6,98 (2H, m), 7,08-7,35 (2H, m), 8,25-8,34 (2H, m), 8,60 (1H, s), 8,72-8,82 (2H, m).
152	CH	N		1,34-1,71 (5H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,94-3,23 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,83-4,54 (2H, m ancho), 7,07-7,15 (2H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 8,26-8,30 (2H, m), 8,64 (1H, s), 8,73-8,79 (2H, m).

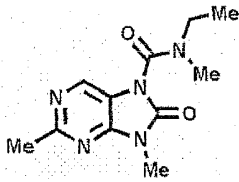
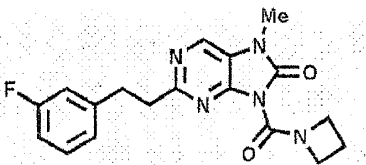
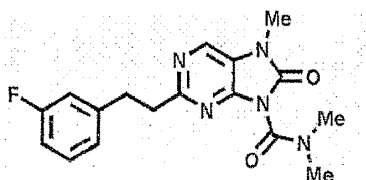
Tabla 30

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
153		0,95-1,26 (4H, m), 2,14-2,31 (1H, m), 2,8 2-3,27 (5H, m), 3,40 (3H, s), 3,72 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,93-7,49 (4H, m), 7,91-8,37 (1H, m).
154		0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,76-1,93 (2H, m), 2,84-3,06 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,11 (3H, s ancho), 3,44 (3H, s), 3,74 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,93-7,43 (4H, m), 7,60-8,46 (1H, m).
155		0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 2,85-3,03 (4H, m), 3,11 (3H, s ancho), 3,44 (3H, s), 3,73 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,85-7,49 (4H, m), 7,87-8,52 (1H, m).
156		1,21-1,51 (2H, m), 1,55-1,79 (4H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 1,92-

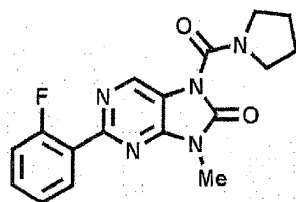
Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		2,08 (2H, m), 2,77-3,02 (3H, m), 3,11 (3H, s ancho), 3,44 (3H, s), 3,73 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,92-7,41 (4H, m), 7,84-8,55 (1H, m).
157		2,70 (3H, s), 2,86-3,06 (2H, m), 3,12 (3H, s ancho), 3,44 (3H, s), 3,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,89-7,48 (4H, m), 7,96-8,47 (1H, m).
158		2,86-3,25 (5H, m), 3,42 (3H, s), 3,72 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,24 (2H, s), 6,88-7,57 (9H, m), 7,96-8,49 (1H, m).

Tabla 31

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
159		0,97-1,15 (4H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,16-2,28 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,54 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,32 (1H, s).
160		1,01 (9H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,83 (2H, s), 3,12 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,49-3,64 (2H, m), 8,43 (1H, s).
161		0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,33-1,50 (2H, m), 1,70-1,87 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,11 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,47-3,62 (2H, m), 8,41 (1H, s).
162		1,22-1,50 (5H, m), 1,53-1,79 (4H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,78-2,92 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,47-3,62 (2H, m), 8,41 (1H, s).
163		1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,70 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,41-3,63 (5H, m), 8,32 (1H, s).

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		m), 8,39 (1H, s).
164		2,31-2,43 (2H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,8 2-7,07 (3H, m), 7,18-7,31 (1H, m), 8,17 (1H, s).
165		2,96-3,38 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,44 (3H, s), 6,80-7,11 (3H, m), 7,13-7,36 (1H, m), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 166: Procedimiento de 2-(2-(4-fluorofenil) (pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-metil-7-



5 A una mezcla de 2-Cloro-9-metil-7-pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 16> (100 mg), ácido 2-fluorofenilborónico (74 mg), carbonato de potasio (145 mg), tolueno (3 ml) y etanol (1 ml) se le añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (9 mg) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 ~ 90/10) para proporcionar 58 mg del compuesto del título.

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,89-2,15 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,64-3,82 (4H, m), 7,14-7,31 (2H, m), 7,38-7,49 (1H, m), 7,97-8,06 (1H, m), 8,70 (1H, s).

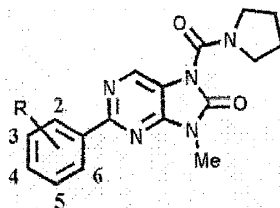
15 Ejemplos 167 a 252:

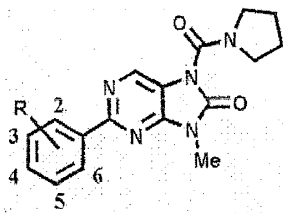
Los compuestos indicados en las Tablas 32 a 43 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 166.

20

Tabla 32

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
167	3-F	1,92-2,10 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,68-3,74 (4H, m), 7,12-7,19 (1 H, m), 7,40-7,49 (1H, m), 8,11-





Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		8,18 (1H, m), 8,21-8,27 (1H, m), 8,64 (1H, s).
168	4-F	1,91-2,10 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 7,11-7,19 (2 H, m), 8,40-8,48 (2H, m), 8,62 (1H, s).
169	2-Me	1,88-2,13 (4H, m), 2,56 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,60-3,82 (4H, m), 7,23-7,39 (3H, m), 7,75-7,83 (1H, m), 8,68 (1H, s).
170	3-Me	1,91-2,18 (4H, m), 2,46 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,64-3,86 (4H, m), 7,24-7,46 (2H, m), 8,20-8,32 (2H, m), 8,64 (1H, s).
171	4-Me	1,93-2,10 (4H, m), 2,42 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,67-3,74 (4H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 8,30-8,34 (2H, m), 8,62 (1H, s).
172	2-OMe	1,90-2,12 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,65-3,77 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,00-7,11 (2H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 8,69 (1H, s).
173	3-OMe	1,92-2,09 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,67-3,74 (4H, m), 3,92 (3H, s); 6,99-7,06 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,98-8,08 (2H, m), 8,65 (1H, s).
174	4-OMe	2,00-2,03 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,69-3,71 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,98-7,01 (2H, m), 8,37-8,40 (2H, m), 8,60 (1H, s).
175	3-OEt	1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,92-2,11 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,66-3,76 (4H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,2, 27 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,05 (2H, m), 8,63 (1H, s).
176	4-OEt	1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,93-2,08 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,67-3,73 (4H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,96-7,00 (2H, m), 8,35-8,39 (2H, m), 8,59 (1H, s).

Tabla 33 (Continuación de Tabla 32)

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
177	4-OCF ₃	1,92-2,09 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,67-3,74 (4H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 8,44-8,52 (2H, m), 8,64 (1H, s).
178	4-CF ₃	1,93-2,11 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m), 7,70-7,77 (2H, m), 8,53-8,59 (2H, m), 8,67 (1H, s).
179	4-Ph	1,93-2,10 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,66-3,76 (4H, m), 7,35-7,41 (1H, m), 7,44-7,51 (2H, m), 7,64-7,76 (4H, m), 8,48-8,54 (2 H, m), 8,66 (1H, s).
180	4-n-Pr	0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,69 (2H, dd, J = 15,0, 7,4 Hz), 1,93-2,09 (4H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,53 (3H, s), 3,67-3,73 (4H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 8,31-8,35 (2H, m), 8,62 (1 H, s).
181	4-CN	1,93-2,10 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,68-3,74 (4H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 8,54-8,60 (2H, m), 8,67 (1H, s).
182	4-NMe ₂	1,91-2,08 (4H, m), 3,05 (6H, s), 3,51 (3H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 6,75-6,80 (2H, m), 8,29-8,34 (2H, m), 8,56 (1H, s).
183	4-SMe	1,93-2,09 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,67-3,73 (4H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 8,33-8,38 (2H, m), 8,61 (1H, s).
184	4-Ac	1,93-2,11 (4H, m), 2,67 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m), 8,04-8,10 (2H, m), 8,51-8,56 (2H, m), 8,68 (1H, s).
185	4-terc-Bu	1,37 (9H, s), 1,92-2,08 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,67-3,74 (4H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 8,32-8,37 (2H, m), 8,63 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
186	3-Ac	1,89-2,12 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,61-3,75 (4H, m), 7,59 (1H, t, J = 1,2 Hz), 8,02-8,10 (1H, m), 8,61-8,69 (1H, m), 8,67 (1H, s), 8,90-9,03 (1H, m).
187	2-F 3-F	1,90-2,10 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 7,14-7,31 (2H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,70 (1H, s).
188	2-F 4-F	1,91-2,10 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,65-3,76 (4H, m), 6,89-7,04 (2H, m), 8,02-8,12 (1H, m), 8,68 (1H, s).

Tabla 34 (Continuación de Tabla 32)

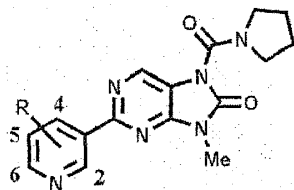
Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
189	2-F 5-F	1,93-2,09 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,67-3,74 (4H, m), 7,07-7,19 (2 H, m), 7,74-7,81 (1H, m), 8,70 (1H, s).
190	3-F 4-F	1,91-2,11 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 7,20-7,30 (1 H, m), 8,17-8,33 (2H, m), 8,62 (1H, s).
191	3-F 4-OMe	1,91-2,11 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 3,97 (3H, s) , 7,04 (1H, t, J = 8,7 Hz), 8,14-8,25 (2H, m), 8,60 (1H, s).
192	3-F 4-Me	1,91-2,11 (4H, m), 2,34 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m) , 7,24-7,31 (1H, m), 8,05-8,15 (2H, m), 8,62 (1H, s).
193	3-OEt 5-F	1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,91-2,11 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,64-3,78 (4H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,71 (1H, dt, J = 10,3, 2,3 Hz), 7,69-7,84 (2H, m), 8,62 (1H, s).
194	3-Me 4-F	1,92-2,10 (4H, m), 2,35 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m) , 7,03-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, td, J = 8,0, 1,3 H), 7,50-7,57 (1 H, m), 8,69 (1H, s).
195	2-OMe 5-F	1,92-2,12 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,66-3,77 (4H, m), 3,84 (3H, s) , 6,94-7,00 (1H, m), 7,07-7,15 (1 H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,9, 3,2 Hz), 8,69 (1H, s).
196	2-F 3-OMe	1,92-2,10 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 3,94 (3H, s) , 7,03-7,11 (1H. m), 7,17 (1H, td, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,50-7,57 (1H, m), 8,69 (1H, s).
197	3-Me 5-Me	1,94-2,09 (4H, m), 2,42 (6H, s), 3,55 (3H, s), 3,67-3,76 (4H, m) , 7,09-7,14 (1H, m), 8,01-8,08 (2H, m), 8,63 (1H, s).
198	3-F 4-OCF ₃	1,93-2,11 (4H, m), 3,54 (3H. s), 3,68-3,74 (4H, m), 7,36-7,44 (1 H, m), 8,23-8,35 (2H, m), 8,64 (1H, s).
199	2-F 5-CF ₃	1,93-2,12 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,67-3,76 (4H, m), 7,31 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,88-7,74 (1H, m), 8,37 (1H, dd, J = 6,8, 2,2 Hz) , 8,72 (1H, s).

Tabla 35 (Continuación de Tabla 32)

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
200	2-F 5-OMe	1,93-2,09 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,67-3,76 (4H, m), 3,86 (3H, s), 6,92-7,00 (1H, m), 7,06-7,16 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 6, 1, 3,3 Hz), 8,70 (1H, s).
201	3-F 5-Me	1,91-2,13 (4H, m), 2,45 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,66-3,76 (4H, m), 6,94-7,03 (1H, m), 7,90-7,97 (1H, m), 8,02-8,07 (1H, m), 8,63 (1H, s).
202	3-OBn	1,91-2,10 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,63-3,75 (4H, m), 5,18 (2H, s), 7,05-7,12 (1H, m), 7,30-7,44 (4H, m), 7,46-7,52 (2H, m), 8, 02-8,12 (2H, m), 8,64 (1H, s).
203	3-NO ₂	1,92-2,14 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,65-3,79 (4H, m), 7,66 (1H, t, J =8,1 Hz), 8,28-8,35 (1H, m), 8,68 (1H, s), 8,77-8,82 (1H, m), 9,28-9,32 (1H, m).
204	3-OCF ₃	1,91-2,11 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,28-8,33 (1H, m), 8,36-8,4 2 (1H, m), 8,65 (1H, s).

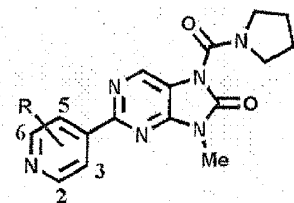
5

Tabla 36



Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
205	H	1,92-2,11 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,65-3,77 (4H, m), 7,38-7,44 (1 H, m), 8,65-8,71 (3H, m), 9,63 (1H, t, J = 1,1 Hz).
206	6-OMe	1,93-2,10 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 4,02 (3H, s) 6,81-6,85 (1H, m), 8,57 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 8,60 (1H, s), 9,21-9,24 (1H, m).
207	6-F	1,91-2,12 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,64-3,80 (4H, m), 7,00-7,06 (1 H, m), 8,64 (1H, s), 8,74-8,76 (1H, m), 9,25-9,28 (1H, m).
208	5-OMe	1,94-2,09 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,68-3,74 (4H, m), 3,97 (3H, s) 8,19-8,22 (1H, m), 8,39-8,41 (1H, m), 8,65 (1H, s), 9,24-9,27 (1H, m).
209	2-F	1,93-2,09 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m), 7,31-7,36(1 H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 8,50-8,57 (1H, m), 8,71 (1H, s).
210	6-OEt	1,43 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,94-2,09 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,68-3,74 (4H, m), 4,44 (2H, q, J = 7,1 H), 6,79-6,82 (1H, m), 8,56 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,60 (1H, s), 9,18-9,22 (1H, m).
211	5-F	1,94-2,11 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,64-3,67 (4H, m), 8,38-8,44 (1 H, m), 8,54-8,57 (1H, m), 8,66 (1H,s), 9,45-9,48 (1H, m).
212	5-Me	1,94-2,11 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m) , 8,47-8,54 (2H, m), 8,66 (1H, s), 9,42-9,44 (1H, m).

Tabla 37



Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
213	H	1,91-2,11 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,67-3,76 (4H, m), 8,26-8,31 (2H m), 8,69 (1H, s), 8,73-8,78 (2H, m).
214	2-Cl	1,92-2,13 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,67-3,76 (4H, m), 8,20-8,25 (1H , m), 8,32-8,36 (1H, m), 8,49-8,54 (1H, m), 8,68 (1H, s).
215	2-F	1,94-2,12 (4H, m), 3,55 (3H, s), 3,67-3,75 (4H, m), 7,92-7,95 (1 H , m), 8,17-8,20 (1H, m), 8,33-8,35 (1H, m), 8,69 (1H, s).

Tabla 38

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
216		1,90-2,10 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,65-3,74 (4 H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,61-7,68 (3H, m), 8,66 (1H, s).

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
217		1,87-2,10 (7H, m), 3,45 (3H, s), 3,61-3,73 (4 H, m). 6,49-6,60 (1H, m), 7,03-7,19 (1H, m), 8,49 (1H, s).
218		1,50-1,83 (4H, m), 1,89-2,11 (4H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,51-3,76 (4H, m), 7,16-7,25 (1H, m), 8,51 (1H, s).
219		1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,15 (3H, s), 3,51-3,64 (5H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 8,59 (1H, s), 8,64-8,74 (2H, m), 9,60-9,67 (1H, m).
220		1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,15 (3H, s), 3,51-3,67 (5H, m), 8,26-8,32 (2H, m), 8,61 (1H, s), 8,73-8,80 (2H, m).

Tabla 39

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
221		1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,15 (3H, s), 3,52-3,66 (5H, m), 7,91-7,97 (1H, m), 8,16-8,22 (1H, m), 8,31-8,39 (1H, m), 8,61 (1H, s).
222		2,83-3,33 (5H, m), 3,54 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,89-7,50 (4H, m), 7,90-7,96 (1H, m), 8,14-8,22 (1H, m), 8,29-8,62 (2H, m).

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
223		0,76-1,93 (13H, m), 3,13 (3H, s), 3,44-3,67 (2H, m), 3,55 (3H, s), 8,25-8,33 (2H, m), 8,5 9 (1H, s), 8,71-8,80 (2H, m).

Tabla 40

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
224	H	1,92-2,12 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,42-7,4,9 (3H, m), 8,31 (1H, s), 8,35-8,41 (2H, m).
225	2-F	1,91-2,11 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,75 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,13-7,29 (2H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,96-8,04 (1H, m), 8,37 (1H, s).
226	3-F	1,92-2,15 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,09-7,19 (1H, m), 7,37-7,47 (1H, m), 8,04-8,12 (1H, m), 8,14-8,20 (1H, m). 8,31 (1H, s).
227	4-F	1,93-2,13 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,34-8,43 (2H, m).
228	3-Me	1,92-2,13 (4H, m), 2,44 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,13-8,20 (2H, m), 8,30 (1H, s).
229	4-Me	1,92-2,12 (4H, m), 2,41 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 8,23-8,28 (2H, m), 8,29 (1H, s).
230	3-OMe	1,92-2,13 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 6,97-7,03 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91-8,01 (2H, m), 8,30 (1H, s).
231	4-OMe	1,91-2,12 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz). 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,87 (3H, s), 6,93-7,00 (2H, m), 8,26 (1H, s). 8,28-8,37 (2H, m).

Tabla 41 (Continuación de Tabla 40)

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
232	3-OEt	1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,92-2,12 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,1 Hz). 6,96-7,02 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,90-7,99 (2H, m), 8,30 (1H, s).
233	4-OEt	1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,92-2,12 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,28-8,33 (2H, m).

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
234	3-CF ₃	1,94-2,14 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3, 79 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,54-7,62 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,55-8,60 (1H, m), 8,64-8,68 (1H, m).
235	4-CF ₃	1,92-2,15 (4H, m), 3,51 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3, 79 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,47-8,53 (2H, m).
236	3-OCF ₃	1,94-2,15 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3, 79 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,48 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,23-8,28 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,30-8,36 (1H, m).
237	4-OCF ₃	1,92-2,15 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3, 78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,25-7,34 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,38-8,47 (2H, m).
238	3-Ac	1,95-2,15 (4H, m), 2,70 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,79 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,01-8,08 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,56-8,62 (1H, m), 8,93-8,98 (1H, m).
239	4-Ph	1,95-2,13 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3, 80 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,63-7,77 (4H, m), 8,33 (1H, s), 8,42-8,47 (2H, m).
240	2-OMe	1,91-2,08 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3, 72 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,85 (3H, s), 6,99-7,09 (2H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,36 (1H, s).

Tabla 42

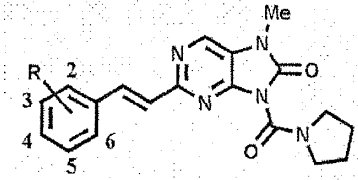
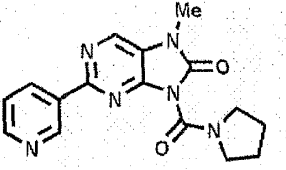
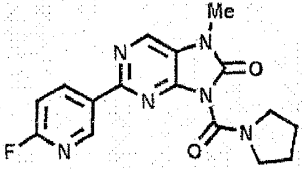
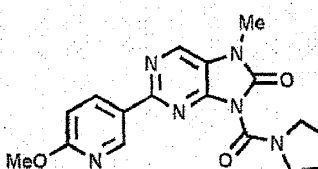
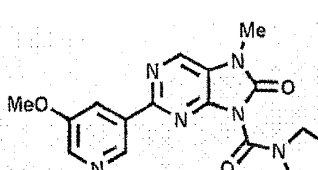
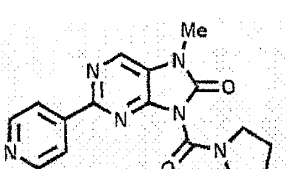
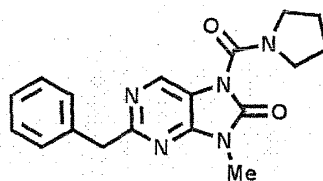
Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		
Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
241	H	1,93-2,12 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,28-7,43 (3H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,23 (1H, s).
242	4-OMe	1,92-2,12 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 6,87-6,95 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,51-7,59 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,21 (1H, s).
243	4-CF ₃	1,94-2,13 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,78 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,61-7,74 (4H, m), 7,87 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,25 (1H, s).
244	3-CF ₃	1,95-2,12 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,25-7,32 (1H, m), 7,47-7,60 (2H, m), 7,73-7,79 (1H, m), 7,83-7,90 (2H, m), 8,25 (1H, s).
245	4-F	1,92-2,12 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,77 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,03-7,17 (3H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,23 (1H, s).
246	3-F	1,93-2,13 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,97-7,07 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,25-7,42 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,24 (1H, s).
247	3-OMe	1,93-2,13 (4H, m), 3,47 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,85 (3H, s), 6,84-6,94 (1H, m), 7,11-7,35 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,23 (1H, s).

Tabla 43

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
248		1,93-2,15 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,34-7,43 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,59-8,72 (2H, m), 9,54-9,60 (1H, m).

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		
249		1,93-2,16 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,60 (2H, t J = 6,5 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 8,31 (1H, s), 8,71-8,80 (1H, m), 9,18-9,22 (1H, m).
250		1,92-2,14 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,60 (2H, t J = 6,7 Hz), 3,77 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,01 (3H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, s), 8,52 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,12-9,17 (1H, m).
251		1,93-2,14 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,61 (2H, t J = 6,5 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 8,13-8,16 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,37-8,40 (1H, m), 9,17-9,20 (1H, m).
252		1,91-2,16 (4H, m), 3,52 (3H, s), 3,61 (2H, t J = 6,7 Hz), 3,79 (2H, t, J = 6,8 Hz), 8,36 (1H, s), 8,21-8,26 (2H, m), 8,71-8,76 (2H, m).

Ejemplo 253: Procedimiento de 2-bencil-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

A una mezcla de 2-Cloro-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 16> (200 mg), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (18 mg) y tetrahidrofurano (1,0 ml) se le añadió gota a gota un solución de 0,5 moles/L de bromuro de bencilcinc/tetrahidrofurano (2,14ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 ~ 90/10). Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una mezcla disolvente de acetato de etilo y hexano para proporcionar 68 mg del compuesto del título.

10

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,89-2,07 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,61-3,70 (4H, m), 4,25 (2H, s), 7,17-7,40 (5H, m), 8,50 (1H, s).

15

Ejemplos 254 a 300:

Los compuestos indicados en las Tablas 44 a 49 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 253.

Tabla 44

Núm. Ej.	R	RMN H ¹
254	2-F	(CDCl ₃) δ: 1,86-2,11 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,60-3,73 (4H, m), 4,30 (2H, s), 7,00-7,11 (2H, m), 7,17-7,33 (2H, m), 8,50 (1H, s).
255	3-F	(CDCl ₃) δ: 1,90-2,07 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,62-3,70 (4H, m), 4,23 (2H, s), 6,87-6,93 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 8,50 (1H, s).
256	4-F	(CDCl ₃) δ: 1,87-2,11 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,61-3,73 (4H, m), 4,21 (2H, s), 6,93-7,02 (2H, m), 7,28-7,37 (2H, m), 8,49 (1H, s).
257	2-Me	(CDCl ₃) δ: 1,89-2,07 (4H, m), 2,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,62-3,70 (4H, m), 4,26 (2H, s), 7,11-7,29 (4H, m), 8,49 (1H, s).
258	3-Me	(CDCl ₃) δ: 1,82-2,12 (4H, m), 2,31 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,57-3,76 (4H, m), 4,21 (2H, s), 6,97-7,07 (1H, m), 7,11-7,23 (2H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 8,50 (1H, s).
259	4-Me	(CDCl ₃) δ: 1,88-2,08 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,60-3,70 (4H, m), 4,20 (2H, s), 7,07-7,13 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 8,49 (1H, s).
260	2-OMe	(CDCl ₃) δ: 1,89-2,07 (4H, m), 3,41 (3H, s), 3,62-3,69 (4H, m), 3,77 (3H, s), 4,26 (2H, s), 7,11-7,18 (3H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 8,48 (1H, s).
261	3-OMe	(CDCl ₃) δ: 1,87-2,09 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,61-3,71 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,73-6,79 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,50 (1H, s).

5

Tabla 45 (Continuación de Tabla 44)

Núm. Ej.	R	RMN H ¹
262	4-OMe	(CDCl ₃) δ: 1,87-2,09 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,60-3,70 (4H, m), 3,77 (3H, s), 4,18 (2H, s), 6,80-6,85 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 8,49 (1H, s).
263	4-OEt	(CDCl ₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,88-2,06 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,60-3,70 (4H, m), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,17 (2H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 8,49 (1H, s).
264	4-CN	(CDCl ₃) δ: 1,88-2,08 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,60-3,72 (4H, m), 4,29 (2H, s), 7,44-7,51 (2H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 8,50 (1H, s).
265	4-Ph	(CDCl ₃) δ: 1,87-2,08 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,60-3,71 (4H, m), 4,25 (2H, s), 7,17-7,40 (9H, m), 8,50 (1H, s).
266	2-F 4-F	(DMSO-d ₆) δ: 1,74-1,95 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,45-3,60 (4H, m), 4,19 (2H, s), 6,98-7,06 (1H, m), 7,13-7,23 (1H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 8,30 (1H, s).
267	2-F 5-F	(CDCl ₃) δ: 1,89-2,07 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,61-3,71 (4H, m), 4,27 (2H, s), 6,83-6,94 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 8,51 (1H, s).
268	2-F 6-F	(CDCl ₃) δ: 1,89-2,07 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,62-3,70 (4H, m), 4,34 (2H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,17-7,28 (1H, m), 8,47 (1H, s).
269	3-F 4-F	(DMSO-d ₆) δ: 1,73-1,96 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,44-3,60 (4H, m), 4,16 (2H, s), 7,09-7,18 (1H, m), 7,27-7,40 (2H, m), 8,34 (1H, s).
270	3-F 5-F	(CDCl ₃) δ: 1,91-2,08 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,63-3,71 (4H, m), 4,24 (2H, s), 6,66-6,71 (1H, m), 6,83-6,93 (2H, m), 8,55 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	RMN H ¹
271	3-OMe 5-OMe	(DMSO-d ₆) δ: 1,75-1,94 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,44-3,59 (4H, m), 3,68 (6H, s), 4,07 (2H, s), 6,30-6,34 (1H, m), 6,43-6,47 (2H, m), 8,34 (1H, s).
272	3-Ph	(CDCl ₃) δ: 1,89-2,00 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,60-3,74 (4H, m) 4,25 (2H, s), 7,21-7,48 (9H, m), 8,47 (1H, s).

Tabla 46

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
273		1,74 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,88-2,08 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,59-3,70 (4H, m), 4,40 (1H, q, J = 7,2 Hz), 7,14-7,32 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 8,49 (1H, s).
274		0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 1,89-2,08 (4H, m), 2,9 0-3,00 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,62-3,72 (4H, m), 8,53 (1H, s).
275		1,34 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,88-2,10 (4H, m), 3,13-3,24 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,64-3,72 (4H, m), 8,49 (1H, s).
276		1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,87-2,07 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,25 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,41 (3H, s), 3,59-3,70 (4H, m), 4,12 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,45 (1H, s).

Tabla 47

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
277	3-OMe	1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,10 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,47-3,59 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,72-6,79 (1H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, s).
278	H	1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,09 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,47-3,58 (2H, m), 4,24 (2H, s), 7,17-7,40 (5H, m), 8,42 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

279	4-F	1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,10 (3H, s), 3,35-3,62 (5H, m), 4,21 (2H, s), 6,91-7,04 (2H, m), 7,23-7,40 (2H, m), 8,41 (1H, s).
280	4-OMe	1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,09 (3H, s), 3,41-3,59 (5H, m), 3,77 (3H, s), 4,18 (2H, s). 6,80-6,87 (2H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 8,41 (1H, s).
281	4-Me	1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,30 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,38-3,62 (5H, m), 4,20 (2H, s), 7,06-7,15 (2H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 8,41 (1H, s).
282	3-Me	1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,31 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,45-3,62 (2H, m), 4,20 (2H, s), 6,96-7,06 (1H, m), 7,10-7,22 (3H, m), 8,41 (1H, s).
283	4-CF3	1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,10 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,46-3,63 (2H, m), 4,29 (2H, s), 7,44-7,59 (4H, m), 8,42 (1H, s).
284	3-F	1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,10 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,46-3,61 (2H, m), 4,23 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,03-7,17 (2H, m), 7,19-7,30 (1H, m), 8,42 (1H, s).

Tabla 48

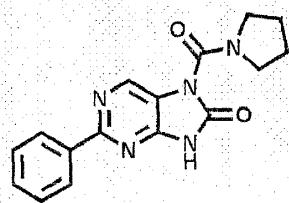
Núm. Ej.	n	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
285	1	H	1,78-2,09 (4H, m), 3,34-3,52 (5H, m), 3,72 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,26 (2H, s), 7,16-7,44 (5H, m), 8,16 (1H, s).
286	1	3-F	1,85-2,09 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,24 (2H, s), 6,86-6,94 (1H, m), 7,02-7,14 (2H, m), 7,19-7,29 (1H, m), 8,17 (1H, s).
287	1	4-OMe	1,85-2,07 (4H, m), 3,41 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,77 (3H, s), 4,19 (2H, s), 6,78-6,86 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 8,16 (1H, s).
288	1	3-OMe	1,85-2,07 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,78 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,71-6,79 (1H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, s).
289	1	4-Me	1,84-2,06 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,73 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,21 (2H, s), 7,07-7,13 (2H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 8,15 (1H, s).
290	2	H	1,89-2,09 (4H, m), 3,09-3,30 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,14-7,30 (5H, m), 8,17 (1H, s).
291	1	2-OMe	1,80-2,02 (4H, m), 3,38-3,45 (5H, m), 3,68 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,76 (3H, s), 4,29 (2H, s), 6,83-6,93 (2H, m), 7,74 7,28 (2H, m), 8,15 (1H, s).

Tabla 49 (Continuación de Tabla 48)

Núm. Ej.	n	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
292	1	2-Me	1,79-2,03 (4H, m), 2,33 (3H, s), 3,38 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,41 (3H, s), 3,69 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, s), 7,09-7,24 (4H, m), 8,15 (1H, s).
293	1	3-F 4-F	1,87-2,10 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,73 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,20 (2H, s), 7,02-7,11 (2H, m), 7,12-7,21 (1H, m), 8,16 (1H, s).
294	1	3-Me	1,85-2,07 (4H, m), 2,31 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,21 (2H, s), 6,99-7,04 (1H, m), 7,11-7,19 (3H, m), 8,16 (1H, s).
295	1	4-F	1,85-2,09 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,73 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, s), 6,91-7,01 (2H, m), 7,25-7,34 (2H, m), 8,16 (1H, s).
296	1	2-F 4-F	1,82-2,03 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,35 (2H, s), 6,83-6,95 (2H, m), 7,16-7,29 (1H, m), 8,13 (1H, s).

Núm. Ej.	n	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
297	1	2-F 5-F	1,87-2,06 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3, 71 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, s), 6,85-7,08 (3H, m), 8,1 7 (1H, s).
298	1	2-F 6-F	1,85-2,06 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,47 (2H, t, J= 6,7 Hz), 3, 71 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,27 (2H, s), 6,74-6,86 (2H, m), 7,2 0-7,30 (1H, m), 8,15 (1H, s).
299	1	3-F 5-F	1,88-2,07 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,48 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3, 74 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, s), 6,60-6,70 (1H, m), 6,8 0-6,93 (2H, m). 8,17 (1H, s).
300	1	2-F	1,82-2,03 (4H, m), 3,42 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3, 70 (2H, t, J =6,9 Hz), 4,31 (2H, s), 6,98-7,11 (2H, m), 7,1 7-7,31 (2H, m), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 301: Procedimiento de 2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

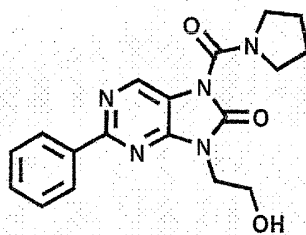
A una mezcla de 2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <preparada de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo de Referencia 19> (4,0 g), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (2,2 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (2,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml), y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título 4,8 g.

10

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,95-2,10 (4H, m), 3,68-3,77 (4H, m), 7,45-7,53 (3H, m), 8,30-8,40 (2H, m), 8,71 (1H, s), 8,95 (1H, s ancho).

15

Ejemplo 302: Procedimiento de 9-(2-hidroxietil)-2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20

(1) A una solución de 2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo 301> (200 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (30 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se añadió a la misma bencil-2-bromoetilero (200 mg) y la mezcla se agitó durante 10 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml), y la mezcla se agitó y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 200 mg de 9-[2-(benciloxi)etil]-2-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

25

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,86-2,09 (4H, m ancho), 3,59-3,74 (4H, m ancho), 3,93 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,27 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,56 (2H, s), 7,19-7,23 (5H, m), 7,44-7,50 (3H, m), 8,36-8,42 (2H, m), 8,65 (1H, s ancho).

30

(2) A una solución del producto anteriormente mencionado (200 mg) en metanol (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (20 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador de la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 20 mg del compuesto del título.

35


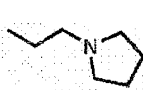
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,94-2,12 (4H, m), 3,56 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,71 (4H, t, J = 6,7 Hz), 4,4-4,10 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 4,9 Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 8,33-8,40 (2H, m), 8,69 (1H, s).

Ejemplos 303 a 310:

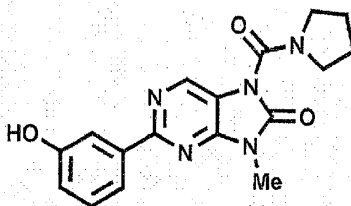
Los compuestos indicados en la Tabla 50 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 1 o el Ejemplo 302 (1).

5

Tabla 50

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
303	Et	1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,93-2,10 (4H, m), 3,71 (4H, t, J = 6,7 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,45-7,51 (3H, m), 8,40-8,46 (2H, m), 8,65 (1H, s).
304	n-Pr	1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,83-2,10 (6H, m), 3,71 (4H, t, J = 6,9 Hz), 4,00 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 8,42 (2H, dd, J = 7,3, 2,6 Hz), 8,65 (1H, s).
305	i-Pr	1,67 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,90-2,13 (4H, m ancho), 3,71 (4H, t, J = 6,8 Hz), 4,91-4,76 (1H, m), 7,45-7,52 (3H, m), 8,39-8,45 (2H, m), 8,63 (1H, s).
306	n-Bu	1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (2H, td, J = 14,9, 7,5 Hz), 1,91-1,79 (2H, m), 1,92-2,10 (4H, m ancho), 3,71 (4H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,45-7,53 (3H, m), 8,39-8,46 (2H, m), 8,65 (1H, s).
307	i-Bu	1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,13 (4H, m ancho), 2,29-2,44 (1H, m), 3,70 (4H, t, J = 6,9 Hz), 3,85 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,44-7,54 (3H, m), 8,38-8,46 (2H, m), 8,68 (1H, s).
308	Bn	1,90-2,08 (4H, m), 3,75-3,64 (4H, m), 5,17 (2H, s), 7,29-7,38 (3 H, m), 7,46-7,59 (5H, m), 8,45 (2H, dd, J = 7,4, 2,3 Hz), 8,64 (1H, s).
309		1,93-2,09 (4H, m), 2,31-2,34 (6H, m ancho), 2,79 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,66-3,75 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,45-7,51 (3H, m), 8,45-8,40 (2H, m), 8,65 (1H, s).
310		1,69-1,80 (4H, m), 1,90-2,10 (4H, m ancho), 2,59-2,69 (4H, m), 2,93 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,65-3,75 (4H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,42-7,55 (3H, m), 8,38-8,47 (2H, m), 8,65 (1H, s).

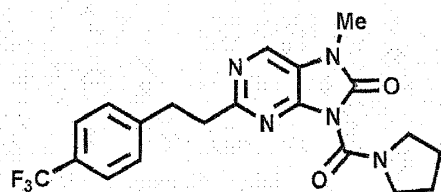
Ejemplo 311: Procedimiento de 2-(3-hidroxifenil) (pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-metil-7-



10 A una solución de 2-(3-benciloxifenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo 202> (30 mg) en metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (3 mg) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador de la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se secó para proporcionar 24 mg del compuesto del título.

15 RMN H¹ (CD₃OD) δ: 1,91-2,08 (4H, m ancho), 3,51 (3H, s), 3,60-3,74 (4H, m ancho), 6,85-6,92 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81-7,89 (2H, m), 8,50 (1H, s).

20 Ejemplo 312: Procedimiento de 7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



A una solución de 7-metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo 243> (50 mg) en metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (5 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador de la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se secó para proporcionar 38 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,88-2,12 (4H, m), 3,14-3,33 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,30-7,39 (2H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 8,16 (1H, s).

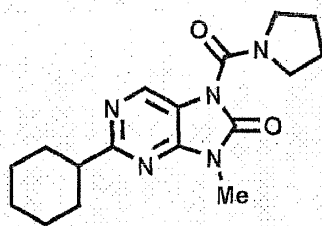
Ejemplos 313 a 315:

Los compuestos indicados en la Tabla 51 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 312.

Tabla 51

Núm. Ej.	R	RMN ^1H (CDCl_3) δ
313	3-CF ₃	1,89-2,09 (4H, m), 3,15-3,31 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,33-7,50 (4H, m), 8,17 (1H, s).
314	4-F	1,88-2,11 (4H, m), 3,05-3,27 (4H, m), 3,44 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,89-6,98 (2H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 8,16 (1H, s).
315	3-F	1,89-2,09 (4H, m), 3,10-3,28 (4H, m), 3,43-3,53 (5H, m), 3,74 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 6,90-6,96 (1H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 8,17 (1H, s).

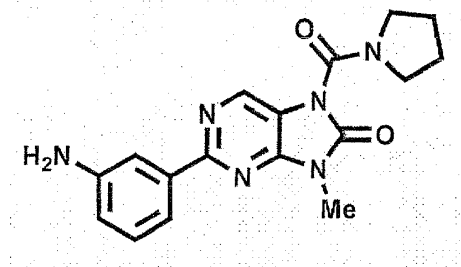
Ejemplo 316: Procedimiento de 2-ciclohexil-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



El compuesto del título se preparó utilizando 2-(ciclohexen-1-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo 218 > como sustancia de partida de acuerdo con una reacción y tratamiento similares a los del Ejemplo 312.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,20-1,51 (4H, m), 1,52-2,11 (10H, m), 2,7,9-2,91 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,63-3,72 (4H, m), 8,49 (1H, s).

Ejemplo 317: Procedimiento de 2-(3-aminofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 A una solución de 2-(3-nitrofenil)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo 203> (41 mg) en metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (10 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador de la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se secó para proporcionar 35 mg del compuesto del título.

10 RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1,80-2,00 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,50-3,67 (4H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,38-8,41 (1H, m), 8,44-8,49 (1H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplos 318 a 370:

15 Los compuestos indicados en las Tablas 52 a 56 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 166.

Tabla 52

Núm. Ej.	R	RMN H^1 ($CDCl_3$) δ
318	4-OCF ₃	3,12 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,49 (3H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,42 (2H, d, J = 8,8 Hz).
319	3-OCF ₃	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,24 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,33 (1 H, d, J = 7,6 Hz).
320	4-OEt	1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,10 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,09 (3H, q, J = 7,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,35(1H, s).
321	3-OEt	1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,12 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,14 (3H, q, J = 7,2 Hz), 6,97-7,00 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91-7,98 (2H, m), 8,31 (1H, s).
322	3-OMe	3,12 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,97-7,02 (1H, m), 7,30-40 (1 H, m), 7,90-8,00 (2H, m), 8,33 (1 H, s).
323	3-F	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 7,10-7,17 (1H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 8,05-8,12(1H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 8,31 (1H, s).
324	3-Me	2,44 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 7,22-7,30 (1H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 8,12-8,20 (2H, m), 8,31 (1H, s).
325	3-CF ₃	3,13 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,51 (3H, s), 7,53-7,61 (1H, m), 7,67-7,71 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,54-8,60 (1H, m), 8,66 (1H, s).
326	4-CF ₃ 4-CF ₃	3,13 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,51 (3H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,3 H z), 8,35 (1H, s), 8,50 (2H, d, J = 7,9 Hz).
327	3-OBn	3,10 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,49 (3H, s), 5,17 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,30-7,44 (4H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,32 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

328	3-Cl	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 7,35-7,44 (2H, m), 8,25-8,29 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,36-8,39 (1H, m).
329	4-Cl	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 8,28-8,35 (3H, m).
330	4-CF ₂ H	3,13 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 6,71 (1H, t, J = 56,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (1H, s), 8,47 (2H, d, J = 8,6 Hz).
331	3-OCF ₂ H	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 6,60 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,13-8,17 (1H, m), 8,22-8,27 (1H, m), 8,32 (1H, s).
332	3-CF ₂ H	3,13 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,50 (3H, s), 6,74 (1H, t, J = 56,4 Hz), 7,52-7,64 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,47-8,55 (2H, m).

Tabla 53 (Continuación de Tabla 52)

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
333	4-OCH ₂ C F ₂ H	3,12 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,25 (2H, td, J = 13,0, 4,1 Hz), 6,12 (1H, tt, J = 55,0, 4,1 Hz), 6,94-7,02 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,31-8,39 (2H, m).
334	4-OCH ₂ C F ₃	3,12 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,42 (2H, q, J = 8,1 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,32-8,39 (2H, m).
335	3-OCH ₂ C F ₂ H	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,30 (2H, td, J = 13,1, 4,1 Hz), 6,13 (1H, tt, J = 55,1, 4,1 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,94-7,97 (1H, m), 8,03-8,08 (1H, m), 8,31 (1H, s).
336	3-OCH ₂ C F ₃	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,50 (3H, s), 4,46 (2H, q, J = 8,2 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,96-7,99 (1H, m), 8,06-8,11 (1H, m), 8,31 (1H, s).
337	4-OCF ₂ H	3,12 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 6,58 (1H, t, J = 73,7 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,35-8,44 (2H, m).
338	2-F 4-CF ₃	3,12 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,52 (3H, s), 7,41-7,53 (2H, m), 8,12-8,19 (1H, m), 8,40 (1H, s).
339	2-Cl 4-CF ₃	3,12 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,53 (3H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,40 (1H, s).

Tabla 54

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
340	3-Me	1,20-1,4,3 (3H, m), 2,44 (3H, s), 3,05-3,28 (3H, m), 3,37-3,79 (5H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 8,13-8,21 (2H, m), 8,30 (1H, s).
341	3-OCF ₃	1,22-1,43 (3H, m), 3,04-3,28 (3H, m), 3,35-3,86 (5H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 7,44-7,52 (1H, m), 8,22-8,36 (3H, m).
342	3-Cl	1,21-1,43 (3H, m), 3,05-3,29 (3H, m), 3,35-3,81 (5H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 8,23-8,29 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,36-8,39 (1H, m).
343	3-OCF ₂ H	1,21-1,43 (3H, m), 3,05-3,29 (3H, m), 3,36-3,85 (5H, m), 6,60 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 8,12-8,16 (1H, m), 8,21-8,27 (1H, m), 8,31 (1H, s).
344	3-CF ₂ H	1,20-1,43 (3H, m), 3,06-3,29 (3H, m), 3,36-3,82 (5H, m), 6,73 (1H, t, J = 56,4 Hz), 7,50-7,64 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,46-8,56 (2H, m).
345	4-OCF ₂ H	1,21-1,42 (3H, m), 3,05-3,28 (3H, m), 3,36-3,79 (5H, m), 6,58 (1H, t, J = 73,7 Hz), 7,14-7,23 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,35-8,43 (2H, m).

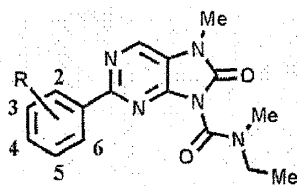


Tabla 55

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
346	3-OEt	1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,34-2,47 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4, 15 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,30-4,42 (4H, m), 7,00 (1H, ddd, J = 8,2, 2,6, 1,0 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,94-8,02 (2H, m), 8,30 (1H, s).
347	4-OEt	1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,33-2,47 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4, 11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,29-4,41 (4H, m), 6,92-7,01 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,29-8,38 (2H, m).
348	3-O-n-Bu	1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,61 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,34-2,47 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,29-4,42 (4H, m), 7,00 (1H, ddd, J = 8,2, 2,7, 1,0 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,93-8,01 (2H, m), 8,30 (1H, s).
349	4-O-n-Bu	0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,59 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 2,34-2,47 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,30-4,41 (4H, m), 6,93-7,01 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,29-8,37 (2H, m).
350	3-UCF ₃	2,37-2,47 (2H, m), 3,49 (3H, s), 4,32-4,42 (4H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 8,28 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,34-8,39 (1H, m).
351	4-OCF ₃	2,37-2,47 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,29-4,42 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,44 (2H, d, J = 8,8 Hz).
352	H	2,35-2,45 (2H, m), 3,47 (3H, s), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,38 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,45-7,49 (3H, m), 8,30 (1H, s), 8,34-8,41 (2H, m).
353	3-F	2,39-2,45 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,33 (2H, t, J = 8,0 Hz), 4,39 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,07-7,18 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, s).
354	4-F	2,38-2,46 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,32-4,40 (4H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, s), 8,37-8,41 (2H, m).
355	3-OMe	2,32-2,49 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,29-4,42 (4H, m), 7,00-7,02 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,95-8,02 (2H, m), 8,30 (1H, s).
356	4-OMe	2,30-2,49 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,26-4,41 (4H, m), 6,37-7,00 (2H, m), 8,25 (1H, s), 8,34-8,37 (2H, m).
357	3-CF ₃	2,34-2,48 (2H, m), 3,49 (3H, s), 4,28-4,45 (4H, m), 7,54-7,62 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,68 (1H, s).

Tabla 56 (Continuación de Tabla 55)

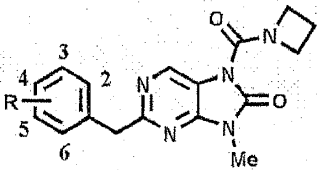
Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
358	4-CF ₃	2,33-2,52 (2H, m), 3,49 (3H, s), 4,25-4,48 (4H, m), 7,64-7,79 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,44-8,62 (2H, m).
359	3-Me	2,31-2,52 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,47 (3H, s), 4,28-4,46 (4H, m), 7,20-7,32 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,12-8,25 (2H, m), 8,33 (1H, s).
360	4-Me	2,35-2,50 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,30-4,42 (4H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 8,17-8,26 (2H, m), 8,42 (1H, s).
361	3-OBn	2,32-2,47 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,27-4,46 (4H, m), 5,18 (2H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,30-7,45 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,99-8,10 (2H, m), 8,31 (1H, s).
362	3-Cl	2,35-2,49 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,28-4,44 (4H, m), 7,36-7,45 (2H, m), 8,26-8,34 (2H, m),

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		8,38-8,42 (1H, m).
363	4-Cl	2,35-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,28-4,44 (4H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,32-8,38 (2H, m).
364	3-CF ₂ H	2,36-2,48 (2H, m), 3,49 (3H, s), 4,30-4,43 (4H, m), 6,75 (1H, t, J = 56,4 Hz), 7,53-7,65 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,50-8,57 (2H, m).
365	4-CF ₂ H	2,35-2,48 (2H, m), 3,49 (3H, s), 4,30-4,43 (4H, m), 6,71 (1H, t, J = 56,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,33 (1H, s), 8,50 (2H, d, J = 8,4 Hz).
366	3-OCF ₂ H	2,35-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,30-4,43 (4H, m), 6,62 (1H, t, J = 73,9 Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,31 (1H, s),
367	4-OCF ₂ H	2,34-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,29-4,42 (4H, m), 6,59 (1H, t, J = 73,7 Hz), 7,16-7,23 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,39-8,45 (2H, m).
368	4-OCH ₂ CF ₂ H	2,34-2,48 (2H, m), 3,47 (3H, s), 4,19-4,42 (6H, m), 6,13 (1H, t, J = 55,1, 4,1 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,34-8,41 (2H, m).
369	3-OCH ₂ CF ₂ H	2,34-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,23-4,43 (6H, m), 6,14 (1H, t, J = 55,1, 4,2 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,96-8,00 (1H, m), 8,05-8,11 (1H, m), 8,30 (1H, s).
370	3-OCH ₂ CF ₃	2,34-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,27-4,54 (6H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97-8,02 (1H, m), 8,09-8,14 (1H, m), 8,30 (1H, s).

Ejemplos 371 a 379:

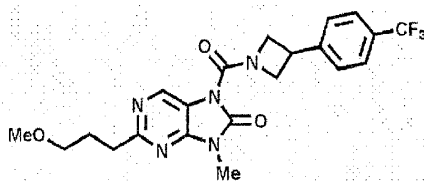
5 Los compuestos indicados en la Tabla 57 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo de Referencia 16 y el Ejemplo 253.

Tabla 57

Núm. Ej.	R.	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		
371	3-Me	2,31 (3H, s), 2,34-2,43 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,22-4,46 (4H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,13-7,21 (3H, m), 8,71 (1H, s).
372	3-F	2,31-2,47 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,19-4,50 (4H, m), 4,23 (2H, s), 6,86-6,95 (1H, m), 7,04-7,18 (2H, m), 7,20-7,31 (1H, m), 8,71 (1H, s).
373	4-F	2,33-2,44 (2H, m), 3,42 (3H, s), 4,13-4,50 (4H, m), 4,20 (2H, s), 6,94-7,01 (2H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 8,70 (1H, s).
374	2-F	2,33-2,44 (2H, m), 3,41 (3H, s), 4,19-4,49 (4H, m), 4,30 (2H, s), 7,01-7,10 (2H, m), 7,18-7,32 (2H, m), 8,71 (1H, s).
375	3-OMe	2,47-2,29 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,11-4,51 (4H, m), 4,21 (2H, s), 6,72-6,79 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 8,71 (1H, s).
376	4-OMe	2,33-2,43 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,18 (2H, s), 4,21-4,47 (4H, m), 6,81-6,86 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 8,70 (1H, s).
377	2-Cl	2,31-2,47 (2H, m), 3,40 (3H, s), 4,17-4,58 (4H, m), 4,41 (2H, s), 7,15-7,32 (3H, m), 7,33-7,43 (1H, m), 8,72 (1H, s).
378	4-Cl	2,45-2,32 (2H, m), 3,42 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,21-4,48 (4H, m), 7,20-7,32 (4H, m), 8,70 (1H, s).

379	3-CF ₃	2,43-2,34 (2H, m), 3,42 (3H, s), 4,29-4,40 (4H, m), 4,29 (2H, s), 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, = 7,3 Hz), 7,65 (1H, s), 8,71 (1H, s).
-----	-------------------	---

Ejemplo 380: Procedimiento de 2-(3-metoxipropil)-9-metil-7-([3-[4-(trifluorometil)fenil]azetidina-1-il]carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5
 (1) En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-cloro-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 20(1)> (2 g), 3-metoxiprop-1-ino (890 mg), carbonato de potasio (2,6 g), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (82 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo (300 mg) y acetonitrilo (20 ml) se agitó durante 30 minutos a 120°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona en forma de una mezcla.

10
 (2) A una solución del producto anteriormente mencionado (cantidad total) en metanol (30 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (200 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(3-metoxipropil)-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona en forma de un producto bruto. Este producto bruto se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

15
 (3) Una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (30 ml) se mezcló con la cantidad total del producto en bruto anteriormente mencionado y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de concentrar la solución a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 ~ 80/20). Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una solución de acetato de etilo/hexano para proporcionar 480 mg de 2-(3-metoxipropil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

20
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,4 a 2,18 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,44-3,51 (5H, m), 8,24 (1H, s), 9,72 (1H, s).

25
 (4) A una solución de trifosgeno (220 mg) en diclorometano (7 ml) se le añadió gota a gota una solución de sal trifluoroacetato de 3-[4-(trifluorometil)fenil]azetidina (298 mg) y diisopropiletilamina (0,7 ml) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a la solución del producto del apartado (3) anteriormente mencionado (50 mg) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (81 mg) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100). El producto obtenido y la solución/metanol de cloruro de hidrógeno al 5 a 10% se mezclaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en éter dietílico para proporcionar 43 mg el compuesto del título.

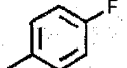
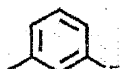


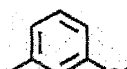
30
 35
 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 2,13-2,27 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,33-3,44 (2H, m), 3,46-3,65 (6H, m), 4,00-5,01 (4H, m), 7,44-7,61 (2H, m), 7,61-7,71 (2H, m), 8,82 (1H, s ancho).

40 Ejemplos 381 a 387:

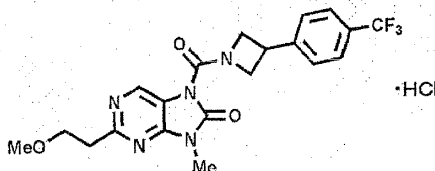
Los compuestos indicados en la Tabla 58 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 380.

Tabla 58

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
381		HCl	2,13-2,35 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,36-3,73 (7H, m), 3,93-4,98 (5H, m), 7,02-

			7,18 (2H, m), 7,27-7,46 (2H, m), 8,77 (1H, s ancho).
382		HCl	2,11-2,27 (2H, m), 3,19-3,38 (5H, m), 3,42-3,61 (5H, m), 3,89-4,08 (1H, m), 4,18-4,93 (4H, m), 6,90-7,19 (3H, m), 7,32-7,44 (1H, m), 8,82 (1H, s ancho).
383	-Ph	HCl	2,09-2,38 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,38-3,73 (7H, m), 3,96-4,19 (1H, m), 4,25-4,90 (4H, m), 7,28-7,48 (5H, m), 8,81 (1H, s ancho).
384	-OPh	HCl	2,13-2,33 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,33-3,71 (7H, m), 4,24-4,82 (4H, m), 4,96-5,22 (1H, m), 6,70-6,85 (2H, m), 6,97-7,07 (1H, m), 7,27-7,35 (2H, m), 8,83 (1H, s ancho).
385		libre	1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,05-2,17 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,35 (3H, s), 3,42-3,50 (5H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,15-4,82 (4H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23-7,30 (2H, m), 8,74 (1H, s).
386		HCl	2,09-2,33 (2H, m), 3,18-3,42 (5H, m), 3,44-3,65 (5H, m), 3,96-4,98 (5H, m), 7,49-7,69 (4H, m), 8,86 (1H, s ancho).
387		HCl	1,33-1,58 (3H, m), 2,07-2,39 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,33-3,76 (7H, m), 3,89-5,00 (7H, m), 6,64-7,15 (3H, m), 7,27-7,36 (1H, m), 8,91 (1H, s ancho).

Ejemplo 388: Procedimiento de sal de ácido clorhídrico de 2-(2-metoxietil)-9-metil-7-({3-[4-(trifluorometil)fenil]azetidín-1-il}carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 5
- (1) En atmósfera de nitrógeno, la mezcla de 2-cloro-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 20 (1)> (3 g), trimetilsililoacetileno (1,8 g), bis(acetonitrilo)Dicloropaladio (124 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (450 mg), trietilamina (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos.
- 10 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 3 g de 9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2-[(trimetilsilil)etil]il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,02 (9H, s), 0,30 (9H, s), 0,87-0,96 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,55-3,64 (2H, m), 5,32 (2H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,0 Hz).
- (2) A una solución del producto anteriormente mencionado (3 g) en metanol (30 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de cesio (2 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una solución de acetato de etilo/hexano para proporcionar 1,7 g de 2-[(Z)-2-metoxietenil]-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,00 (9H, s), 0,89-0,98 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,56-3,64 (2H, m), 3,95 (3H, s), 5,33 (2H, s), 5,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,38 (1H, s).
- 25 (3) A una solución del producto anteriormente mencionado (cantidad total) en metanol (30 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (200 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La

mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-metoxietil)-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona como producto bruto. Este producto bruto se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

5 (4) La cantidad total del producto bruto anteriormente mencionado y 1 mol/L de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (30 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 ~ 80/20). Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una solución de acetato de etilo/hexano para proporcionar 600 mg de 2-(2-metoxietil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

10 (5) A una solución de trifosgeno (220 mg) en diclorometano (7 ml) se le añadió gota a gota una solución de sal trifluoroacetato de 3-[4-(trifluorometil)fenil]azetidina (298 mg) y diisopropiletilamina (0,7 ml) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución del producto del apartado (4) anteriormente mencionado (50 mg) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (81 mg) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100). El producto obtenido y la solución de cloruro de hidrógeno/metanol al 5-10% se mezclaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en éter dietílico para proporcionar 28 mg del compuesto del título.

20 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 3,34 (3H, s), 3,45-3,65 (5H, m), 3,92-4,14 (3H, m), 4,19-4,39 (1H, m), 4,47-5,02 (3H, m), 7,45-7,75 (4H, m), 8,85 (1H, s ancho).

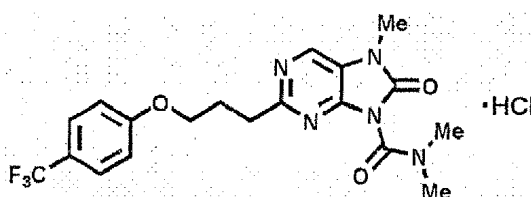
Ejemplos 389 a 393:

25 Los compuestos indicados en la Tabla 59 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 388.

Tabla 59

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H^1 ($CDCl_3$) δ
389	H	libre	3,21 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,36 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,85-4,02 (3H, m), 4,19-4,82 (4H, m), 7,26-7,41 (5H, m), 8,77 (1H, s).
390	4-F	libre	3,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,85-3,98 (3H, m), 4,19-4,82 (4H, m), 7,07 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 8,6, 5,3 Hz), 8,76 (1H, s).
391	3-F	libre	3,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,86-4,01 (3H, m), 4,15-4,84 (4H, m), 6,94-7,17 (3H, m), 7,30-7,39 (1H, m), 8,77 (1H, d, J = 0,7 Hz).
392	4-OEt	libre	1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,82-3,95 (3H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,18-4,78 (4H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 8,76 (1H, s).
393	3-CF ₃	HCl	3,36 (3H, s), 3,42-3,65 (5H, m), 3,86-4,15 (3H, m), 4,21-4,98 (4H, m), 7,41-7,72 (4H, m), 8,86 (1H, s ancho).

30 Ejemplo 394: Procedimiento de sal de ácido clorhídrico de N,N,7-trimetil-8-oxo-2-[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida



(1) En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-cloro-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida <preparada de acuerdo con el método similar a los del Ejemplo de Referencia 16> (1 g), prop-2-in-1-ol (440 mg), bis(acetonitrilo)Dicloropaladio (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (190 mg) de trietilamina (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice funcionalizada con amino (eluyente: acetato de etilo solamente) para proporcionar 500 mg de 2-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 2,19 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,04 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,48 (2H, d, J = 6,2 Hz), 8,19 (1H, s).

(2) A una solución del producto anteriormente mencionado (100 mg), trifenilfosfina (142 mg) y 4-(trifluorometil)fenol (70 mg) en tolueno (2 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo gota a gota (90 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar N,N,7-trimetil-8-oxo-2-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]prop-1-in-1-il}-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida en forma de una mezcla. Esta mezcla se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.


(3) A una solución del producto anteriormente mencionado (cantidad total) en metanol (2 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (10 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100). El producto obtenido y la solución de cloruro de hidrógeno/metanol al 5-10% se mezclaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en éter dietílico para proporcionar 10 mg del compuesto del título.


RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 2,11 a 2,29 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,98-3,11 (5H, m), 3,37 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (1H, s).

Ejemplos 395 a 401:

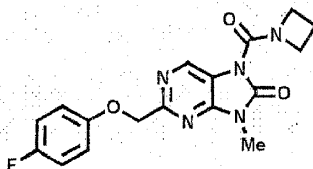
Los compuestos indicados en la Tabla 60 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 394.

Tabla 60

Núm. Ej.	R ¹	NR ² R ³	Sal	RMN H^1 ($CDCl_3$) δ
395	3-F	-NMe ₂	libre	2,25-2,35 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,55-6,70 (3H, m), 7,14-7,25 (1H, m), 8,17 (1H, s).
396	4-Me	-NMe ₂	libre	2,24-2,32 (5H, m), 3,05 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,21 (3H, s), 3,44 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,17 (1H, s).
397	3-Me	-NMe ₂	HCl	2,28 (3H, s), 2,39-2,48 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,39-3,68 (5H, m), 4,00-4,14 (2H, m), 6,49-6,60 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,66 (1H, s ancho).
398	4-F	-NMe ₂	libre	2,24-2,33 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,01 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 6,90-6,99 (2H, m), 8,17 (1H, s).
399	3-CF ₃	-NMe ₂	HCl	2,14-2,26 (2H, m), 2,92-2,95 (3H, m), 3,01-3,11 (5H, m), 3,38 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,16-7,27 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,61 (1H, s).
400	H		libre	2,26-2,41 (4H, m), 3,16 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,43 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,22-4,37 (4H, m), 6,85-6,96 (3H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 8,17 (1H, s).

401	4-F		libre	226-2,41 (4H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3, 43 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,26-4,36 (4H, m), 6-77-6,86 (2H, m), 6,90-7,01 (2H, m). 8,17 (1H, s).
-----	-----	---	-------	---

Ejemplo 402: Procedimiento de 7-(azetidín-1-ilcarbonil)-2-[(4-fluorofenoxi) metil]-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 5 (1) A una solución de trifosgeno (3,5 g) en diclorometano (70 ml) se le añadió gota a gota una solución de diisopropiletamina (5,3 ml) y azetidina (1,6 ml) en diclorometano (30 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una suspensión de 9-metil-2-[(E)-2-fenileténil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 3> (3,0 g) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (2,7 g) en diclorometano (30 ml) en pequeñas porciones y la mezcla se agitó durante
- 10 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a continuación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2,7 g 7-(azetidín-1-ilcarbonil)-9-metil-2-[(E)-2-fenileténil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,30-2,50 (2H, m), 3,50 (3H, s), 4,17-4,61 (4H, m), 7,15-7,52 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,54-7,76 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,78 (1H, s).
- (2) El producto anteriormente mencionado (1,3 g) se disolvió en una solución de metanol (80 ml) y diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se sometió a ozonólisis durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una suspensión de borohidruro de sodio (440 mg) en etanol (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 682 mg de 7-(azetidín-1-ilcarbonil)-2-(hidroximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,25-2,50 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,11-4,58 (4H, m), 4,80 (2H, s), 8,76 (1H, s).
- (3) A una solución del producto anteriormente mencionado (100 mg), trifenilfosfina (121 mg) y 4-fluorofenol (52 mg) en tolueno (5 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,091 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tolueno se evaporó, y al residuo se le añadió éter diisopropílico y los cristales precipitados se recogieron después mediante filtración para proporcionar el compuesto del título 107 mg.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,28-2,54 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,17-4,56 (4H, m), 5,22 (2H, s), 6,87-7,08 (4H, m), 8,80 (1H, s).

Ejemplos 403 a 437:

- 35 Los compuestos indicados en las Tablas 61 a 64 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 402.

Tabla 61

Núm. Ej.	R	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ
403	H	2,30-2,49 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,18-4,53 (4H, m), 5,26 (2H, s), 6,91-7,05 (3H, m), 7,22-7,33 (2H, m), 8,80 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

404	3-OMe	2,32-2,48 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,19-4,52 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,48-6,66 (3H, m), 7,08-7,22 (1H, m), 8,80 (1H, s).
405	3-F	2,28-2,49 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,07-4,54 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,54-6,85 (2H, m), 7,09-7,31 (2H, m), 8,80 (1H, s).
406	4-Cl	2,31-2,50 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,17-4,56 (4H, m), 5,23 (2H, s), 6,89-7,01 (2H, m), 7,16-7,33 (2H, m), 8,79 (1H, s).
407	3-Cl	2,28-2,51 (2H, m), 3,46 (3H, s), 4,13-4,57 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,84-6,99 (2H, m), 7,00-7,08 (1H, m), 7,12-7,24 (1H, m), 8,80 (1H, s).
408	2-F	2,23-2,55 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,02-4,66 (4H, m), 5,32 (2H, s), 6,81-7,18 (4H, m), 8,79 (1H, s).
409	2-Cl	2,32-2,49 (2H, m), 3,44 (3H, s), 4,18-4,55 (4H, m), 5,34 (2H, s), 6,84-7,05 (2H, m), 7,09-7,20 (1H, m), 7,33-7,43 (1H, m), 8,79 (1H, s).
410	3-CF ₃	2,27-2,53 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,12-4,59 (4H, m), 5,29 (2H, s), 7,09-7,48 (4H, m), 8,81 (1H, s).
411	3-Me	2,19-2,51 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,46 (3H, s), 4,10-4,60 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,68-6,92 (3H, m), 7,09-7,20 (1H, m), 8,80 (1H, s).
412	3-OCF ₃	2,30-2,50 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,16-4,56 (4H, m), 5,26 (2H, s), 6,78-6,86 (1H, m), 6,88-6,99 (2H, m), 7,20-7,33 (1H, m), 8,80 (1H, s).

Tabla 62

Núm. Ej.	R ¹	NR ² R ³	Sal	RMN H ¹
413	3-Et	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,53 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,91 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,73-6,80 (2H, m), 6,82-6,86 (1H, m), 7,14 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,57 (1H, s).
414	3-Cl	-NMe ₂	libre	(CDCl ₃) δ: 3,03 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,47 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,85-6,96 (2H, m), 7,00-7,03 (1H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,27 (1H, s).
415	H		libre	(CDCl ₃) δ: 2,27-2,40 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,32 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,30 (2H, s), 6,91-7,04 (3H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 8,27 (1H, s).
416	2-Me		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,17-2,24 (5H, m), 3,35 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,22 (2H, s), 6,78-6,85 (1H, m), 6,91-6,98 (1H, m), 7,04-7,17 (2H, m), 8,55 (1H, s).
417	3-Me		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,14-2,29 (5H, m), 3,35 (3H, s), 4,01-4,18 (4H, m), 5,17 (2H, s), 6,70-6,79 (2H, m), 6,80-6,86 (1H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,55 (1H, s).
418	3-Et		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,15-2,28 (2H, m), 2,54 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 4,04-4,14 (4H, m), 5,18 (2H, s), 6,73-6,81 (2H, m), 6,83-6,87 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,55 (1H, s).

419	3-Cl		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,15-2,29 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,01-4,16 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,94 -7,01 (2H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,55 (1H, s).
420	3-F		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,15-2,29 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,02-4,16 (4H, m), 5,23 (2H, s), 6,71 -6,80 (1H, m), 6,81-6,93 (2H, m), 7,24-7,34 (1H, m), 8,55 (1H, s).

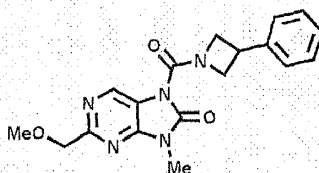
Tabla 63 (Continuación de Tabla 62)

Núm. Ej.	R ¹	NR ² R ³	Sal	RMN H ¹
421	2-Cl	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,89 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,36 (3H, s), 5,29 (2H, s), 6,89-6,97 (1H, m), 7,12-7,26 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 7, 9, 1,7 Hz), 8,56 (1H, s).
422	3-CF ₃	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,89 (3N, s), 3,05 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,24-7,36 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,56 (1H, s).
423	3-OCF ₃	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,90 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,88-6,95 (1H, m), 6,99-7,06 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,57 (1H, s).
424	4-Me		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,15-2,28 (5H, m), 3,35 (3 H, s), 4,01-4,16 (4H, m), 5,15 (2H, s), 6,83 -6,90 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 8,54 (1H, s).
425	2-F		libre	(CDCl ₃) δ: 2,28-2,42 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,20-4,37 (4H, m), 5,34 (2H, s), 6,86-6,95 (1H, m), 6,97-7,14 (3H, m), 8,26 (1H, s).
426	4-F		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,15-2,29 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,01-4,17 (4H, m), 5,18 (2H, s), 6,95 -7,14 (4H, m), 8,55 (1H, s).
427	2-Cl		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,14-2,28 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,00-4,17 (4H, m), 5,32 (2H, s), 6,89 -6,98 (1H, m), 7,12-7,28 (2H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 8,55 (1H, s).
428	4-Cl		libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,42 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,27 (2H, s), 6,90-6,97 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 8,26 (1H, s).
429	2-CF ₃	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,85 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,36 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,07 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,65 (2H, m), 8,56 (1H, s).
430	2-OCF ₃	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,86 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,36 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,96-7,03 (1H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 7,30-7,38 (1H, m), 8,56 (1H, s).
431	3-OCF ₂ H	-NMe ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,91 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,70-6,76 (1H, m), 6,80-6,89 (2H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,4, 3 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,56 (1H, s).

Tabla 64 (Continuación de Tabla 62)

Núm. Ej.	R ¹	NR ² R ³	Sal	RMN H ¹
432	2-CF ₃		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,11-2,24 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,37 (2H, s), 7,03-7,12 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,52-7,66 (2H, m), 8,55 (1H, s).
433	3-CF ₃		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,14-2,27 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,01-4,15 (4H, m), 5,32 (2H, s), 7,25 -7,36 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,55 (1H, s).
434	4-CF ₃		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,13-2,27 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 3,98-4,15 (4H, m), 5,32 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,54 (1H, s).
435	2-OCF ₃		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,12-2,25 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,02 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,8 Hz), 5,33 (2H, s), 6,97-7,04 (1H, m), 7,21-7,39 (3H, m), 8,55 (1H, s).
436	3-OCF ₃		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,14-2,28 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,00-4,15 (4H, m), 5,26 (2H, s), 6,88 -6,35 (1H, m), 6,99-7,07 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,55 (1H, s).
437	3-OCF ₂ H		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,15-2,29 (2H, m), 3,35 (3 H, s), 4,03-4,17 (4H, m), 5,23 (2H, s), 6,70 -6,77 (1H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 74,2 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 438: Procedimiento de 2-(metoximetil)-9-metil-7-[(3-fenilazetidín-il) carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 5
- (1) A una mezcla de 2-cloro-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona <el compuesto del Ejemplo de Referencia 20 (1)> (30,0 g), ácido trans-2-fenilvinilborónico (21,2 g), carbonato de potasio (26,3 g) y tolueno (400 ml) se le añadió tetraquistrifenilfosfina-paladio (5,5 g) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 32,1 g de 9-metil-2-[(E)-2-feniletetil]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 10
- RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,01 (9H, s), 0,86-1,04 (2H, m), 3,43-3,70 (2H, m), 3,54 (3H, s), 5,33 (2H, s), 7,13-7,72 (5H, m), 7,23 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,33 (1H, s).
- 15
- (2) El producto anteriormente mencionado (32,1 g) se disolvió en metanol (500 ml) y la mezcla resultante se sometió a ozonólisis durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una suspensión de borohidruro de sodio (12,7 g) en etanol y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (400 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 16,8 g de 2-(hidroximetil)-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 20
- RMN H¹ (CDCl₃) δ: -0,02 (9H, s), 0,86-1,02 (2H, m), 3,35-3,77 (3H, m), 3,49 (3H, s), 4,79 (2H, s), 5,33 (2H, s),

8,29 (1H, s).

(3) A una suspensión de hidruro de sodio al 60% en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota una solución del producto anteriormente mencionado (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió yoduro de metilo (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2-(metoximetil)-9-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona 5,06 g.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: -0,02 (9H, s), 0,86-1,00 (2H, m), 3,45-3,69 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,33 (2H, s), 8,33 (1H, s).

(4) El producto anteriormente mencionado (5,06 g) y una solución de 1 mol/L de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (156 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (5,3 g) y carbonato de di-terc-butilo (6,8 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 4,0 g de 2-(metoximetil)-9-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxilato de terc-butilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,67 (9H, s), 3,47 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,66 (2H, s), 8,78 (1H, s).

(5) El producto anteriormente mencionado (4,0 g) y una solución al 5-10% de cloruro de hidrógeno/metanol (30 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó y los sólidos brutos obtenidos se lavaron con acetato de etilo para proporcionar 2,4 g de sal de ácido clorhídrico de 2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,30 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,53 (2H, s), 8,25 (1H, s).

(6) A una solución de trifosgeno (119 mg) en diclorometano (4 ml) se le añadió gota a gota una solución de diisopropiletilamina (0,265 ml) y sal trifluoroacetato de 3-fenilazetidina (148 mg) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución del producto del apartado (5) anteriormente mencionado (92 mg) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (90 mg) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 59 mg el compuesto del título.

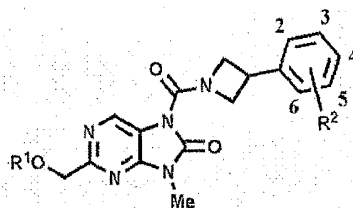
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,86-4,05 (1H, m), 4,20-4,88 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,17-7,50 (5H, m), 8,83 (1H, s).

Ejemplos 439 a 492:

Los compuestos indicados en las Tablas 65 a 69 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 438.

Tabla 65

Núm. Ej.	R ¹	R ²	Sal	RMN ¹ H
439	Me	4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,84-4,01 (1 H, m), 4,12-4,86 (4H, m), 4,61 (2H, s), 7,00-7,13 (2 H, m), 7,28-7,39 (2H, m), 8,83 (1H, s).
440	Me	3-F	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,08-4,26 (1 H, m), 4,29-4,94 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,00-7,45 (4 H, m), 8,83 (1H, s).
441	Me	2-F	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,05-4,95 (5 H, m), 4,67 (2H, s), 6,97-7,50 (4H, m), 8,83 (1H, s).



ES 2 626 246 T3

442	Me	2-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,25 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,05-4,92 (5H, m), 4,67 (2H, s), 7,06-7,50 (4H, m), 8,82 (1H, s).
443	Me	3-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,93-4,10 (1 H, m), 4,18-4,93 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,44-7,68 (4 H, m), 8,85 (1H, s).
444	Me	3-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,37 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,83-4,01, (1H, m), 4,19-4,86 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,04-7,34 (4H, m), 8,83 (1H, s).
445	Me	4-OEt	libre	(CDCl ₃) δ: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,80-3,98 (1H, m), 4,03 (2H, q, J = 7, 0 Hz), 4,14-4,86 (4H, m), 4,67 (2H, s), 6,84-6,96 (2 H, m), 7,17-7,34 (2H, m), 8,83 (1H, s).
446	Me	4-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,86-3,98 (1 H, m), 4,16-4,83 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,18-7,44 (4 H, m), 8,83 (1H, s).
447	Me	3-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,84-4,01 (1 H, m), 4,17-4,88 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,16-7,44 (4 H, m), 8,84 (1H, s).
448	Me	4-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,91-4,10 (1 H, m), 4,15-4,91 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,42-7,56 (2 H, m), 7,58-7,74 (2H, m), 8,84 (1H, s).
449	Me	3-OCF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,86-4,07 (1 H, m), 4,32-4,82 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,06-7,51 (4 H, m), 8,84 (1H, s).
450	Me	4-OMe	libre	(CDCl ₃) δ: 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,70-4,00 (1 H, m), 3,81 (3H, s), 4,10-4,86 (4H, m), 4,67 (2H, s), 6,81-7,01 (2H, m), 7,17-7,38 (2H, m), 8,83 (1H, s).

Tabla 66 (Continuación de Tabla 65)

Núm. Ej.	R ¹	R ²	Sal	RMN H ¹
451	Me	3-OEt	libre	(CDCl ₃) δ: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,83-4,13 (1H, m), 4,05 (2H, q, J = 7, 0 Hz), 4,21-4,88 (4H, m), 4,67 (2H, s), 6,75-6,98 (3 H, m), 7,20-7,37 (1H, m), 8,83 (1H, s).
452	Me	4-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,35 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,82-4,00 (1H, m), 4,18-4,88 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,09-7,39 (4H, m), 8,83 (1H, s).
453	Me	2-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,23-4,95 (5 H, m), 4,67 (2H, s), 7,16-7,50 (4H, m), 8,82 (1H, s).
454	Me	2-F 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,02-4,92 (5 H, m), 4,67 (2H, s), 6,73-7,03 (2H, m), 7,20-7,48 (1 H, m), 8,83 (1H, s).
455	Me	3-Me 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29 (3H, d, J = 2,0 Hz), 3,48 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,79-3,98 (1H, m), 4,09-4,87 (4H, m), 4,67 (2H, s), 6,93-7,33 (3H, m), 8,83 (1H, s).
456	Me	4-OBn	libre	(CDCl ₃) δ: 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,78-4,02 (1 H, m), 4,12-4,85 (4H, m), 4,67 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,95-7,03 (2H, m), 7,22-7,49 (7H, m), 8,83 (1H, s).
457	Me	2-OMe	libre	(CDCl ₃) δ: 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,03-4,20 (1H, m), 4,35-4,88 (4H, m), 4,67 (2H, s), 6,81-7,05 (2H, m), 7,17-7,37 (2H, m), 8,82 (1H, s).
458	Me	4-OCF ₃	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 3,30 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,90-5,02 (5H, m), 4,53 (2H, s), 6,04-6,93 (4H, m), 8,59 (1H, s).
459	Me	3-OMe	libre	(CDCl ₃) δ: 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,73-4,08 (1 H, m), 3,83 (3H, s), 4,20-4,89 (4H, m), 4,67 (2H, s), 6,74-7,02 (3H, m), 7,20-7,39 (1H, m), 8,83 (1H, s).
460	Et	H	libre	(CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,70 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,87-4,05 (1H, m), 4,16-4,94 (4H, m), 4,71 (2H, s), 7,23-7,47 (5H, m), 8,83 (1 H, s).
461	Et	4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,84-4,01 (1H, m), 4,13-4,84 (4H, m), 4,71 (2H, s), 7,01-7,15 (2H, m), 7,21-7,42 (2H, m), 8,83 (1H, s).
462	Et	3-F	libre	(CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,70 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,84-4,04 (1H, m), 4,13-4,91 (4H, m), 4,71 (2H, s), 6,90-7,48 (4H, m), 8,84 (1 H, s).
463	Et	4-OEt	libre	(CDCl ₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,70

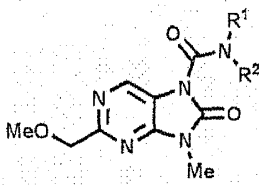
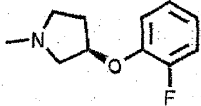
ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R ¹	R ²	Sal	RMN H ¹
				(2H, q, J = 7,0 Hz), 3,82-3,98 (1H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,17-4,83 (4H, m), 4,71 (2H, s), 6,84-6,98 (2H, m), 7,20-7,35 (2H, m), 8,83 (1H, s).

Tabla 67 (Continuación de Tabla 65)

Núm. Ej.	R ¹	R ²	Sal	RMN H ¹
464	Et	3-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,48 (3H, s), 3,70 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,95-4,11 (1H, m), 4,17-4,95 (4H, m), 4,71 (2H, s), 7,46-7,71 (4H, m), 8,84 (1H, s).
465	Et	2-F	libre	(CDCl ₃) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,70 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,04-4,94 (5H, m), 4,71 (2H, s), 6,96-7,49 (4H, m), 8,83 (1H, s).
466	c-PrC H ₂	3-F	libre	(CDCl ₃) δ: 0,16-0,40 (2H, m), 0,46-0,72 (2H, m), 1,04-1,33 (1H, m), 3,37-3,63 (5H, m), 3,68-4,91 (5H, m), 4,75 (2H, s), 6,83-7,46 (4H, m), 8,83 (1H, s).
467	n-Pr	H	libre	(CDCl ₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,85 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,85-4,05 (1H, m), 4,20-4,92 (4H, m), 4,70 (2H, s), 7,16-7,55 (5H, m), 8,83 (1H, s).
468	n-Pr	3-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45-1,62 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,87-5,00 (5H, m), 4,55 (2H, s), 6,99-7,49 (4H, m), 8,60 (1H, s).
469	n-Pr	4-OEt	libre	(CDCl ₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,82 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,76-4,88 (5H, m), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,70 (2H, s), 6,84-6,97 (2H, m), 7,20-7,35 (2H, m), 8,82 (1H, s).
470	n-Pr	4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60-1,81 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,84-4,05 (1H, m), 4,17-4,84 (4H, m), 4,70 (2H, s), 7,01-7,14 (2H, m), 7,20-7,39 (2H, m), 8,83 (1H, s).
471	n-Pr	3-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60-1,82 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,92-4,12 (1H, m), 4,17-4,96 (4H, m), 4,71 (2H, s), 7,40-7,72 (4H, m), 8,84 (1H, s).
472	MeO(CH ₂) ₂	4-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 3,24 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,41-3,55 (2H, m), 3,59-3,73 (2H, m), 3,86-5,08 (5H, m), 4,59 (2H, s), 7,12-7,27 (2H, m), 7,35-7,51 (2H, m), 8,59 (1H, s).
473	MeO(CH ₂) ₂	3-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 3,24 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,40-3,56 (2H, m), 3,58-3,77 (2H, m), 3,86-4,81 (5H, m), 4,60 (2H, s), 7,00-7,52 (4H, m), 8,60 (1H, s).

Tabla 68

Núm. Ej.	NR ¹ R ²	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
		
474		2,09-2,50 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,65-4,28 (4H, m), 4,67 (2H, s), 4,86-5,16 (1H, m), 6,83-7,21 (4H, m), 8,51-8,74 (1H, m).
475		2,08-2,52 (5H, m), 3,31-4,34 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 4,66 (2H, s),

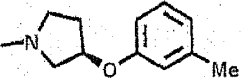
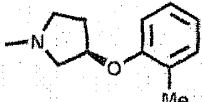
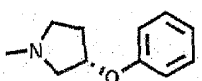
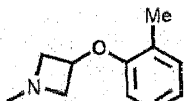
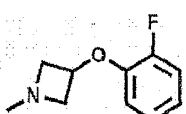
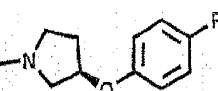
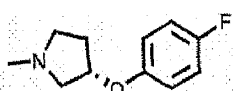
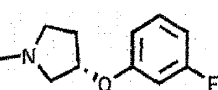
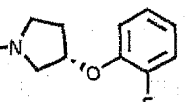
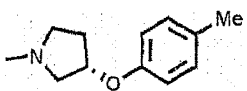
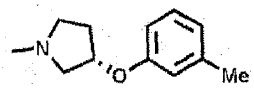
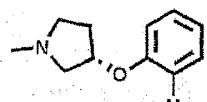
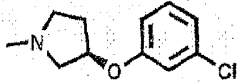
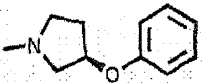
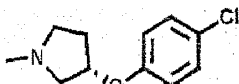
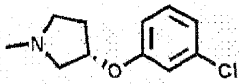
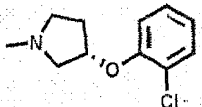
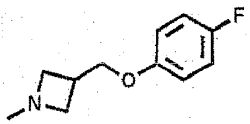
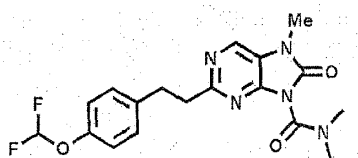
		4,85-5,13 (1H, m), 6,52-6,92 (3H, m), 7,01-7,40 (1H, m), 8,62 (1H, s).
476		2,01-2,50 (5H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,60-4,26 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,91-5,14 (1H, m), 6,68-6,99 (2H, m), 7,03-7,36 (2H, m), 8,51-8,69 (1H, m).
477		2,12-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,63-4,31 (4H, m), 4,11 (2H, s), 4,91-5,16 (1H, m), 6,75-7,09 (3H, m), 7,18-7,43 (2H, m), 8,52-8,71 (1H, m).
478		2,25 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,29-4,93 (4H, m), 4,67 (2H, s), 4,98-5,10 (1H, m), 6,41-6,50 (1H, m), 6,87-6,96 (1H, m), 7,07-7,22 (2H, m), 8,84 (1H, s).
479		3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,30-4,96 (4H, m), 4,67 (2H, s), 5,00-5,16 (1H, m), 6,67-6,81 (1H, m), 6,89-7,21 (3H, m), 8,83 (1H, s).
480		2,11-2,44 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,60-4,28 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,83-5,03 (1H, m), 6,73-7,09 (4H, m), 8,51-8,70 (1H, m).
481		2,06-2,49 (2H, m), 3,12-4,35 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,66 (2H, s), 4,80-5,09 (1H, m), 6,66-7,15 (4H, m), 8,62 (1H, s).
482		2,12-2,51 (2H, m), 3,19-4,38 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 4,66 (2H, s), 4,85-5,16 (1H, m), 6,46-6,81 (3H, m), 7,11-7,39 (1H, m), 8,62 (1H, s).
483		2,14-2,49 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,65-4,24 (4H, m), 4,67 (2H, s), 4,91-5,14 (1H, m), 6,88-7,19 (4H, m), 8,55-8,71 (1H, m).

Tabla 69 (Continuación de Tabla 68)

Núm. Ej.	NR ¹ R ²	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
484		2,01-2,48 (2H, m), 2,27 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,58-4,29 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,84-5,08 (1H, m), 6,64-6,87 (2H, m), 6,93-7,19 (2H, m), 8,48-8,70 (1H, m).
485		2,09-2,46 (5H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,59-4,30 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,85-5,12 (1H, m), 6,54-6,89 (3H, m), 7,01-7,33 (1H, m), 8,51-8,70 (1H, m).
486		2,04-2,50 (5H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,59-4,26 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,90-5,15 (1H, m), 6,57-6,99 (2H, m), 7,01-7,33 (2H, m), 8,59 (1H, s).

Núm. Ej.	NR ¹ R ²	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
487		2,12-2,48 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,61-4,34 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,86-5,13 (1H, m), 6,64-7,05 (3H, m), 7,09-7,33 (1H, m), 8,50-8,72 (1H, m).
488		2,13-2,46 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,60-4,31 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,89-5,11 (1H, m), 6,76-7,10 (3H, m), 7,17-7,39 (2H, m), 8,51-8,69 (1H, m).
489		2,13-2,47 (2H, m), 3,34-4,32 (4H, m), 3,48 (3H, s), 3,53 (3H, s), 4,66 (2H, s), 4,87-5,07 (1H, m), 6,71-6,91 (2H, m), 7,14-7,37 (2H, m), 8,52-8,69 (1H, m).
490		2,16-2,44 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,59-4,31 (4H, m), 4,67 (2H, s), 4,88-5,08 (1H, m), 6,67-7,05 (3H, m), 7,13-7,32 (1H, m), 8,52-8,71 (1H, m).
491		2,12-2,52 (2H, m), 3,34-4,25 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,90-5,17 (1H, m), 6,81-7,06 (2H, m), 7,11-7,50 (2H, m), 8,50-8,70 (1H, m).
492		3,05-3,28 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,02-4,76 (4H, m), 4,11 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,67 (2H, s), 6,75-7,09 (4H, m), 8,82 (1H, s).

Ejemplo 493: Procedimiento de 2-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida



- 5 (1) La 2-cloro-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida <preparada de acuerdo con un método similar al del Ejemplo de Referencia 16> (200 mg), trimetilsililacetileno (154 mg), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (10 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (37 mg), trietilamina (1 ml) y acetonitrilo (2 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó a 120°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice funcionalizada con amino (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar N,N,7-trimetil-2-[(trimetilsilil)etil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida en forma de una mezcla con 2-etinil-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida.
- 10 (2) A la solución del producto anteriormente mencionado (cantidad total) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de cesio (0,55 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice funcionalizada con amino (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100). Los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en una solución de acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar 140 mg de 2-etinil-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida.
- 15 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3,6-3,8 (4H, m), 3,22 (3H, s), 3,48 (3H, s), 8,23 (1H, s).
- 20 (3) El producto anteriormente mencionado (50 mg), 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno (94 mg), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (2,7 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (10 mg), trietilamina (1 ml) y acetonitrilo, (2 ml) se mezclaron y la mezcla se agitó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

funcionalizada con amino (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2-[[4-(difluorometoxi)fenil]etilil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida en forma de un producto bruto. Este producto bruto se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

(4) A una solución del producto en bruto anteriormente mencionado (cantidad total) en etanol (3 ml) se le añadieron formiato de amonio (70 mg) y paladio sobre carbono al 10% (10 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo solamente) para proporcionar 34 mg del compuesto del título.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 3,04 (3H, s), 3,7-3,16 (2H, m), 3,18-3,27 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,47 (1H, t, J = 74,2 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 8,17 (1H, s).

Ejemplos 494 a 613:

Los compuestos indicados en las Tablas 70 a 81 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 493.

Tabla 70

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H^1
494	4-Me	libre	($CDCl_3$) δ : 2,30 (3H, s), 3,03-3,11 (5H, m), 3,20-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,03-7,17 (4H, m), 8,17 (1H, s).
495	3-OCF ₃	libre	($CDCl_3$) δ : 3,03 (3H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,24-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,02-7,05 (2H, m), 7,15-7,18 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 8,17 (1H, s).
496	3-F 4-F	libre	($CDCl_3$) δ : 3,05-3,12 (5H, m), 3,20-3,25 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,88-6,96 (1H, m), 6,98-7,07 (2H, m), 8,16 (1H, s).
497	3-F 5-F	libre	($CDCl_3$) δ : 3,05 (3H, s), 3,09-3,17 (2H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,57-6,65 (1H, m), 6,72-6,78 (2H, m), 8,17 (1H, s).
498	3-Me	libre	($CDCl_3$) δ : 2,32 (3H, s), 3,02-3,12 (5H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,97-7,10 (3H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,18 (1H, s).
499	2-F	libre	($CDCl_3$) δ : 3,03 (3H, s), 3,12-3,20 (2H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,11-7,24 (2H, m), 8,17 (1H, s).
500	4-n-Pr	libre	($CDCl_3$) δ : 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,69 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03 (3H, s), 3,05-3,13 (2H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,04-7,19 (4H, m), 8,18 (1H, s).
501	4-O-n-Pr	libre	($CDCl_3$) δ : 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,79 (2H, tq, J = 6,6, 7,4 Hz), 3,02-3,10 (5H, m), 3,17-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,77-6,83 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 8,17 (1H, s).
502	4-i-Pr	libre	($CDCl_3$) δ : 1,22-1,24 (6H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,05-3,13 (2H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,45 (3H, s), 7,10-7,20 (4H, m), 8,18 (1H, s).
503	4-Et	libre	($CDCl_3$) δ : 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,03 (3H, s), 3,05-3,13 (2H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,07-7,19 (4H, m), 8,18 (1H, s).
504	3-F 4-F 5-F	libre	($CDCl_3$) δ : 3,05-3,13 (5H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,78-6,89 (2H, m), 8,16 (1H, s).

Tabla 71 (Continuación de Tabla 70)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H^1
505	2-Me 4-Me 5-Me	libre	($CDCl_3$) δ : 2,19 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,99-3,07 (5H, m), 3,13-3,25 (5H, m),

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
			3,45 (3H, s), 6,88-7,01 (2H, m), 8, 19 (1H, s).
506	2-F 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 3,05 (3H, s), 3,08-3,16 (2H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,70-6,79 (2H, m), 7,10-7,20 (1H, m), 8,16 (1H, s).
507	2-Me 5-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,28 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,01-3,11 (5H, m), 3,15-3,25 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,89-6,94 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 8,19 (1H, s).
508	4-n-Bu	libre	(CDCl ₃) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,27-1,41 (2H, m), 1,50-1,62 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01-3,13 (5H, m), 3,18-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,04-7,18 (4H, m), 8,18 (1H, s).
509	3-Me 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,23 (3H, d, J = 1,8 Hz), 3,01-3,09 (5H, m), 3,17-3,25 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,83-6,91 (1H, m), 6,95-7,01 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 8,17 (1H, s).
510	3-Me 4-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,22 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,01-3,09 (5H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,94-7,06 (3H, m), 8, 18 (1H, s).
511	2-Me 4-Me 6-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,26 (3H, s), 2,34 (6H, s), 3,04-3,09 (7H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (3H, s), 6,85 (2H, s), 8,20 (1H, s).
512	3-F 4-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,21 (3H, d, J = 1,7 Hz), 3,03-3,12 (5H, m), 3,19-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,84-6,92 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,17 (1H, s).
513	4-OCF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 3,03 (3H, s), 3,10-3,18 (2H, m), 3,20-3,29 (5H, m), 3,45 (3H, s), 7,07-7,13 (2H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 8,17 (1H, s).
514	3-Me 5-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,28 (6H, s), 2,99-3,08 (5H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,81-6,91 (3H, m), 8,18 (1H, s).
515	2-Et	libre	(CDCl ₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,72 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,03 (3H, s), 3,09-3,17 (2H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,45 (3H, s), 7,06-7,21 (4H, m), 8,19 (1H, s).
516	3-Et	libre	(CDCl ₃) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,04 (3H, s), 3,06-3,13 (2H, m), 3,20-3,29 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,99-7,11 (3H, m), 7,15-7,22 (1H, m), 8,18 (1H, s).
517	3-cPr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,63-0,69 (2H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 3,02-3,12 (5H, m), 3,19-3,28 (5H, m), 3,45 (3H, s), 6,86-6,91 (1H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 6,99-7,04 (1H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 8,18 (1H, s).

Tabla 72 (Continuación de Tabla 70)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
518	3-n-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,68 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01-3,13 (5H, m), 3,20-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,97-7,08 (3H, m), 7,14-7,21 (1H, m), 8,18 (1H, s).
519	3-OCH ₂ -c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,31-0,37 (2H, m), 0,60-0,68 (2H, m), 1,21-1,31 (1H, m), 3,02-3,13 (5H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78-6,84 (2H, m), 7,12-7,20 (1H, m), 8,17 (1H, s).
520	3-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 3,04 (3H, s), 3,07-3,16 (2H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,08-7,25 (4H, m), 8,17 (1H, s).
521	4-c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,61-0,68 (2H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 3,01-3,11 (5H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,93-7,00 (2H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 8,17 (1H, s).
522	4-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 3,04 (3H, s), 3,06-3,14 (2H, m), 3,19-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,12-7,25 (4H, m), 8,16 (1H, s).
523	3-OCH ₂ -c-Bu	libre	(CDCl ₃) δ: 1,80-2,02 (4H, m), 2,07-2,19 (2H, m), 2,69-2,81 (1H, m), 3,02-3,13 (5H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,45 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 6,6 Hz), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78-6,84 (2H, m), 7,16 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,18 (1H, s).
524	3-F 4-c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,63-0,70 (2H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 3,02-3,11

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
			(5H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,4 4 (3H, s), 6,74-6,81 (1H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 8,17 (1 H, s).
525	3-c-pentiloxi	libre	(CDCl ₃) δ : 1,55-1,66 (2H, m), 1,72-1,94 (6H, m), 3,01-3,12 (5H, m), 3,20-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 4,69-4,77 (1H, m), 6,66-6,72 (1H, m), 6,74-6,82 (2H, m), 7,11-7, 18 (1H, m), 8,18 (1H, s).
526	3-OCH ₂ CF H ₂	libre	(CDCl ₃) δ : 3,02-3,15 (5H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 4,21-4,26 (1H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 6,71-6,77 (1H, m), 6,81-6, 88 (2H, m), 7,14-7,22 (1H, m), 8,17 (1H, s).
527	3-c-Pr 4-F	libre	(CDCl ₃) δ : 0,64-0,71 (2H, m), 0,91-0,99 (2H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,99-3,07 (5H, m), 3,15-3,25 (5H, m), 3,4 5 (3H, s), 6,71-6,76 (1H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 6,92-6, 99 (1H, m), 8,17 (1H, s).
528	3-F 5-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 2,94 (3H, s), 3,04-3,13 (5H, m), 3,16-3, 26 (2H, m), 3,36 (3H, s), 6,95-7,05 (3H, m), 8,57 (1H, s).

Tabla 73 (Continuación de Tabla 70)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
529	3-O-c-Bu	libre	(CDCl ₃) δ : 1,62-1,73 (1H, m), 1,78-1,91 (1H, m), 2,07-2,21 (2H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 3,02-3,12 (5H, m), 3,2 0-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 4,55-4,67 (1H, m), 6,60-6, 66 (1H, m), 6,69-6,73 (1H, m), 6,78-6,83 (1H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 8,18 (1H, s).
530	3-OCH ₂ CF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ : 3,05 (3H, s), 3,08-3,15 (2H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 4,16 (2H, td, J = 13,2, 4,1 Hz), 6, 07 (1H, tt, J = 55,2, 4,1 Hz), 6,70-6,76 (1H, m), 6,79-6 ,84 (1H, m), 6,86-6,92 (1H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 8,17 (1H, s).
531	4-O-c-Bu	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 1,54-1,81 (2H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2, 32-2,44 (2H, m), 2,92-3,00 (5H, m), 3,08-3,19 (5H, m), 3,37 (3H, s), 4,54-4,66 (1H, m), 6,67-6,73 (2H, m), 7,06 -7,14 (2H, m), 8,62 (1H, s).
532	4-c-pentiloxi	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 1,48-1,72 (6H, m), 1,78-1,94 (2H, m), 2, 90-3,01 (5H, m), 3,06-3,20 (5H, m), 3,37 (3H, s), 4,68-4,78 (1H, m), 6,72-6,79 (2H, m), 7,06-7,13 (2H, m), 8,6 4 (1H, s).
533	4-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 2,93 (3H, s), 3,00-3,11 (5H, m), 3,14-3, 23 (2H, m), 3,37 (3H, s), 7,01-7,10 (2H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,64 (1H, s).
534	3-OEt	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,94 (3H, s), 2,97-3,06 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,15-3,26 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,66-6,83 (3H, m), 7 ,09-7,17 (1H, m), 8,67 (1H, s).
535	3-O-n-Pr	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,60-1,76 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,97-3,06 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,13-3,26 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,82-3,90 (2H, m), 6,66-6,83 (3H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,67 (1H, s ancho).
536	3-O-i-Pr	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 1,20-1,22 (6H, m), 2,94 (3H, s), 2,96-3, 05 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,12-3,24 (2H, m), 3,37 (3H, s), 4,49-4,60 (1H, m), 6,65-6,80 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,64 (1H, s ancho).
537	3-CF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,14-3,31 (7H, m), 3,44 (3H, s), 6,60 (1H, t, J = 56,6 Hz), 7,28-7,39 (4H, m), 8,17 (1 H, s).
538	4-OCH ₂ CF ₂ H	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 2,90-3,04 (5H, m), 3,06-3,20 (5H, m), 3, 36 (3H, s), 4,24 (2H, td, J = 14,8, 3,6 Hz), 6,35 (1H, tt , J = 54,7, 3,6 Hz), 6,83-6,93 (2H, m), 7,09-7,24 (2H, m), 8,60 (1H, s ancho).
539	3-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,16-3,31 (7H, m), 3,44 (3H, s), 7,33-7,50 (4H, m), 8,17 (1H, s).

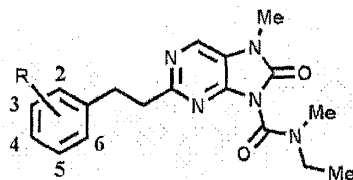
Tabla 74 (Continuación de Tabla 70)

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
540	4-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ : 3,02 (3H, s), 3,15-3,31 (7H, m), 3,44 (3H, s), 7,30-7,37 (2H, m), 7,48-7,55 (2H, m), 8,17 (1H, s).
541	H	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,09-3,17 (2H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 7,13-7,30 (5H, m), 8,17 (1H, s).
542	2-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ : 3,04 (3H, s), 3,21-3,37 (7H, m), 3,45 (3H, s), 7,28-7,48 (3H, m), 7,60-7,65 (1H, m), 8,18 (1H, s).
543	3-OMe	libre	(CDCl ₃) δ : 3,04 (3H, s), 3,07-3,74 (2H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78-6,86 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s).
544	4-OMe	libre	(CDCl ₃) δ : 3,02-3,10 (5H, m), 3,18-3,26 (5H, m), 3,44 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,77-6,83 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 8,17 (1H, s).
545	2-Cl	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,20-3,29 (7H, m), 3,44 (3H, s), 7,09-7,18 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 8,18 (1H, s).
546	2-CF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,20-3,30 (7H, m), 3,44 (3H, s), 6,96 (1H, t, J = 55,4 Hz), 7,24-7,42 (3H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 8,16 (1H, s).
547	2-OCF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,14-3,29 (7H, m), 3,44 (3H, s), 6,53 (1H, t, J = 74,3 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,15-7,27 (2H, m), 8,15 (1H, s).
548	3-OCF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ : 3,04 (3H, s), 3,10-3,18 (2H, m), 3,21-3,29 (5H, m), 3,44 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 74,2 Hz), 6,89-6,99 (2H, m), 7,05-7,10 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 8,17 (1H, s).
549	2-OCF ₃	libre	(CDCl ₃) δ : 3,03 (3H, s), 3,15-3,29 (7H, m), 3,44 (3H, s), 7,14-7,24 (3H, m), 7,25-7,32 (1H, m), 8,16 (1H, s).
550	2-F 3-F	libre	(CDCl ₃) δ : 3,04 (3H, s), 3,14-3,30 (7H, m), 3,44 (3H, s), 6,90-7,03 (3H, m), 8,16 (1H, s).
551	2-F 6-F	libre	(CDCl ₃) δ : 3,04 (3H, s), 3,13-3,25 (7H, m), 3,44 (3H, s), 6,76-6,86 (2H, m), 7,07-7,18 (1H, m), 8,16 (1H, s).
552	3-OCH ₂ CF ₃	HCl	(DMSO-d ₆) δ : 2,94 (3H, s), 2,99-3,11 (5H, m), 3,13-3,24 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,71 (2H, q, J = 8,9 Hz), 6,81-6,92 (2H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8 Sal, s).
553	4-OCH ₂ CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ : 3,00-3,13 (5H, m), 3,16-3,28 (5H, m), 3,44 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,7 Hz), 6,84 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,16 (1H, s).

Tabla 75

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
554	2-F	1,16-1,38 (3H, m), 2,96-3,29 (7H, m), 3,30-3,71 (5H, m), 6,94-7,05 (2H, m), 7,11-7,25 (2H, m), 8,16 (1H, s).
555	4-F	1,17-1,37 (3H, m), 2,94-3,27 (7H, m), 3,28-3,72 (5H, m), 6,87-6,98 (2H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 8,16 (1H, s).
556	3-Me	1,17-1,38 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,97-3,28 (7H, m), 3,30-3,74 (5H, m), 6,96-7,09 (3H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,17 (1H, s).
557	3-OMe	1,17-1,37 (3H, m), 2,97-3,29 (7H, m), 3,29-3,71 (5H, m), 3,78 (3H, s), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78-



		6,85 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8,17 (1H, s).
558	3-OCF ₃	1,15-1,37 (3H, m), 2,96-3,29 (7H, m), 3,30-3,75 (5H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 8,16 (1H, s).

Tabla 76

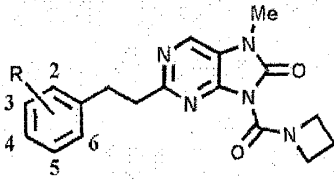
Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
			
559	4-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,28-2,42 (5H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,03-7,16 (4H, m), 8,17 (1H, s).
560	3-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,42 (5H, m), 3,06-3,14 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,96-7,20 (4H, m), 8,18 (1H, s).
561	4-Et	libre	(CDCl ₃) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,31-2,41 (2 H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,06-3,16 (2H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,07-7,19 (4H, m), 8,18 (1H, s).
562	4-n-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,68 (2 H, m), 2,31-2,41 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,7 Hz) 3,06-3,15 (2H, m), 3,22-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,05-7,18 (4H, m), 8,17 (1H, s).
563	4-i-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,31-2,41 (2 H, m), 2,79-2,94 (1H, m), 3,07-3,15 (2H, m). 3,23-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,11-7,20 (4H, m), 8,18 (1H, s).
	4-O-n-Pr	libre	(ODCl ₃) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-1,85 (2 H, m), 2,29-2,42 (2H, m), 3,03-3,12 (2H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,76-6,83 (2H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 8,17 (1 H, s).
565	3-Me 4-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,21 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,30-2,42 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,94-7,07 (3H, m), 8,18 (1H, s).
566	2-Me 4-Me 6-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,25 (3H, s), 2,30-2,42 (8H, m), 3,05-3,12 (4H, m), 3,44 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,85 (2H, s), 8,19 (1 H, s),

Tabla 77 (Continuación de Tabla 76)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
567	3-F 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,31-2,44 (2H, m), 3,07-3,15 (2H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,7 Hz), 6,90-6,97-(1H, m), 6,97-7,09 (2H, m), 8,16 (1H, s).
568	3-Me 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,23 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,31-2,43 (2 H, m), 3,03-3,11 (2H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,7 Hz), 6,83-6,91 (1H, m), 6,95-7,02 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 8,17 (1H, s).
569	3-Et	libre	(CDCl ₃) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,30-2,43 (2 H, m), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,07-3,16 (2H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,7 Hz), 6,99-7,13 (3H, m), 7,15-7,24 (1H, m), 8,18 (1H, s).
570	4-OEt	libre	(CDCl ₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,30-2,42 (2 H, m), 3,04-3,12 (2H, m),

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
			3,20-3,28 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,77-6,83 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 8,17 (1H, s).
571	3-n-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,53-1,68 (2 H, m), 2,30-2,42 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,6 Hz) 3,07-3,15 (2H, m), 3,24-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,97-7,09 (3H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 8,18 (1 H, s).
572	3-c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,60-0,70 (2H, m), 0,85-1,06 (2H, m), 1,78-1,91 (1H, m), 2,27-2,43 (2H, m), 3,04-3,13 (2 H, m), 3,21-3,30 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,84-7,05 (3H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 8,18 (1H, s).
573	4-c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ. 0,61-0,68 (2H, m), 0,88-0,95 (2H, m), 1,78-1,89 (1H, m), 2,29-2,42 (2H, m), 3,05-3,13 (2 H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,19 (2H, t J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,93-7,00 (2H, m), 7,08-7,16 (2H, m), 8,17 (1H, s).
574	3-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 2,31-2,43 (2H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,08-7,26 (4H, m), 8,17 (1H, s).
575	4-Cl	libre	(CDCl ₃) δ 2,30-2,43 (2H, m), 3,08-3,16 (2H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,13-7,25 (4H, m), 8,16 (1H, s).

Tabla 78 (Continuación de Tabla 76)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
576	4-CF ₂ H	libre	(CDCl ₃) (δ: 2,30-2,42 (2H, m), 3,15-3,23 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,60 (1H, t, J = 56,6 Hz), 7,29-7,43 (4H, m), 8,17 (1H, s).
577	3-F 4-c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,63-0,70 (2H, m), 0,89-0,97 (2H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,30-2,43 (2H, m), 3,06-3,13 (2 H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,74-6,81 (1H, m), 6,85-6,92 (2H, m), 8,17 (1H, s).
578	3-c-Pr 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 0,64-0,71 (2H, m), 0,91-0,99 (2H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,30-2,44 (2H, m), 3,01-3,09 (2 H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,71-6,77 (1H, m), 6,83-6,92 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 8,17 (1H, s).
579	3-OCH ₂ -c-Pr	libre	(CDCl ₃) δ: 0,29-0,38 (2H, m), 0,59-0,69 (2H, m), 1,18-1,33 (1H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 3,05-3,16 (2 H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, t J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78-6,85 (2H, m), 7,11-7,20 (1H, m), 8,17 (1H, s).
580	3-F 5-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,31-2,44 (2H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,56-6,66 (1H, m), 6,72-6,81 (2H, m), 8,17 (1H, s).
581	3-O-c-Bu	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,53-1,81 (2H, m), 1,89-2,06 (2H, m), 2,19-2,43 (4H, m), 2,98-3,06 (2H, m), 3,13-3,22 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,14 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,54-4,67 (1H, m), 6,58-6,64 (1H, m), 6,66-6,70 (1H, m), 6,74-6,79 (1H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,58 (1H, s).
582	3-OCH ₂ CF ₂ H	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,18-2,34 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,26 (2H, td, J = 14,8, 3,6 Hz), 6,35 (1H, tt, J = 54,6, 3,6 Hz), 6,76-6,94 (3H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,60 (1H, s).
583	2-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,42 (2H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,95-7,06 (2H, m), 7,11-7,25 (2H, m), 8,17 (1H, s).

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
584	2-F 4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,32-2,44 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,70-6,80 (2H, m), 7,12-7,22 (1H, m), 8,16 (1H, s).

Tabla 79 (Continuación de Tabla 76)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
585	2-F 5-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,31-2,43 (2H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,78-6,88 (1H, m), 6,89-7,00 (2H, m), 8,17 (1H, s).
586	3-F 4-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,21 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,30-2,43 (2 H, m), 3,07-3,14 (2H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,85-6,92 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, s).
587	4-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,19-2,33 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,13-3,22 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,01-7,11 (2 H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 8,57 (1H, s).
588	4-OCH ₂ CFH ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,18-2,33 (2H, m), 2,96-3,06 (2H, m), 3,12-3,21 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,01-4,23 (6H, m), 4,70 (2H, dt, J = 47,8, 3,9 Hz), 6,80-6,87 (2 H, m), 7,10-7,18 (2H, m), 8,60 (1H, s).
589	4-O-c-Bu	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,53-1,81 (2H, m), 1,89-2,07 (2H, m), 2,18-2,44 (4H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,53-4,66 (1H, m), 6,66-6,74 (2H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 8,59 (1H, s).
590	4-c-pentiloxi	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,47-1,73 (6H, m), 1,77-1,95 (2H, m), 2,18-2,32 (2H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,05-3,19 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,67-4,78 (1H, m), 6,71-6,80 (2H, m), 7,05-7,14 (2H, m), 8,58 (1H, s ancho).
591	2-Me	libre	(CDCl ₃) δ: 2,28-2,41 (5H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz). 7,06-7,20 (4H, m), 8,18 (1H, s).
592	3-OCH ₂ CFH ₂	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,19-2,33 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,13-3,23 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,01-4,27 (6H, m), 4,70 (2H, dt, J = 47,9, 3,9 Hz), 6,71-6,89 (3 H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,57 (1H, s).
593	4-OCH ₂ CF ₂ H	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,16-2,34 (2H, m), 2,95-3,06 (2H, m), 3,07-3,26 (2H, m), 3,34 (3H, s), 4,00-4,30 (6H, m), 6,34 (1H, tt, J = 54,6, 3,6 Hz), 6,84-6,94 (2 H, m), 7,10-7,22 (2H, m), 8,56 (1H, s ancho).
594	3-CF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,43 (2H, m), 3,16-3,24 (2H, m), 3,25-3,34 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, t, J = 56,6 Hz), 7,28-7,41 (4H, m), 8,17 (1H, s).

Tabla 80 (Continuación de Tabla 76)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
595	4-OCF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ : 2,30-2,43 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,47 (1H, t, J = 74,3 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 8,17 (1H, s).
596	3-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,45 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m). 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,34 (2H, t, J : 7,8 Hz), 7,33-7,51 (4H, m), 8,17 (1H, s).
597	4-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,43 (2H, m), 3,17-3,25 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 8,17 (1H, s).
598	H	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,43 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,23-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,13-7,31 (5 libre), 8,17

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
			(1H, s).
599	2-CF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,44 (2H, m), 3,24-3,40 (4H, m), 3,43 (3H, s), 4,25 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 7,35-7,49 (2H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 8,18 (1H, s).
600	3-OMe	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,43 (2H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,6 9-6,76 (1H, m), 6,78-6,87 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, s).
601	4-OMe	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,42 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,7 7-6,84 (2H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 8,17 (1H, s).
602	2-Cl	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,42 (2H, m), 3,24-3,34 (4H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,09-7,19 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 8,17 (1H, s).
603	2-CF ₂ H	libre	CDCl ₃) δ: 2,29-2,43 (2H, m), 3,25-3,34 (4H, m), 3,42 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 55,4 Hz), 7,24-7,42 (3H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 8,16 (1H, s).
604	3-OEt	libre	(CDCl ₃) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,30-2,43 (2 H, m), 3,07-3,15 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,01 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,68-6,74 (1H, m), 6,79-6,84 (2H, m), 7,13-7,20 (1H, m), 8,17 (1 H, s).

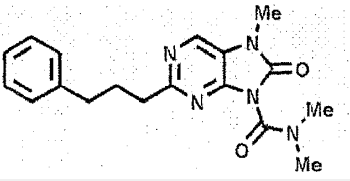
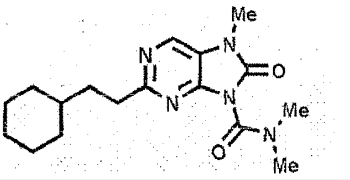
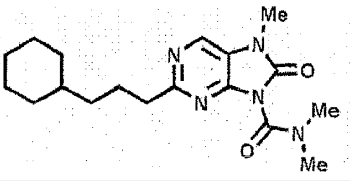
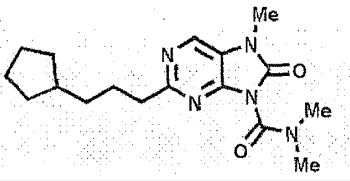
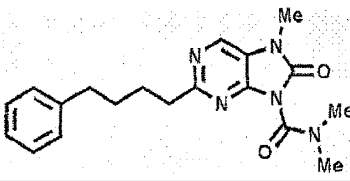
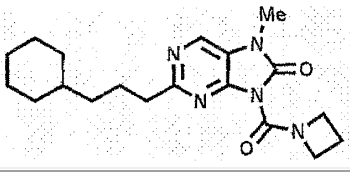
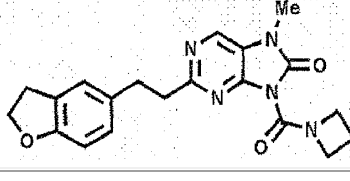
Tabla 81 (Continuación de Tabla 76)

Núm. Ej.	R	Sal	RMN H ¹
605	2-OCF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,43 (2H, m), 3,16-3,32 (4H, m), 3,42 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, t, J = 74,3 Hz), 7,03-7,28 (4H, m), 8,15 (1H, s).
606	3-OCF ₂ H	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,45 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,49 (1H, t, J = 74,2 Hz), 6,89-7,00 (2H, m), 7,07-7,12 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 8,17 (1H, s).
607	2-OCF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 2,29-2,42 (2H, m), 3,13-3,32 (4H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,15-7,23 (3H, m), 7,24-7,33 (1H, m), 8,16 (1H, s).
608	3-OCF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,43 (2H, m), 3,13-3,22 (2H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,99-7,09 (2H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 8,17 (1H, s).
609	4-OCF ₃	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,43 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 8,17 (1H, s).
610	2-F 3-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,44 (2H, m), 3,17-3,33 (4H, m), 3,43 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,90-7,05 (3H, m), 8,16 (1H, s).
611	2-F 6-F	libre	(CDCl ₃) δ: 2,30-2,42 (2H, m), 3,14-3,28 (4H, m), 3,43 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 6,77-6,88 (2H, m), 7,07-7,19 (1H, m), 8,16 (1H, s).
612	3-OCH ₂ CF ₃	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,19-2,33 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,14-3,23 (2H, m), 3,34 (3H, s), 4,02-4,19 (4H, m), 4,71 (2H, q, J = 8,9 Hz), 6,80-6,92 (2H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,55 (1H, s).
613	4-OCH ₂ CF ₃	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 2,18-2,32 (2H, m), 2,98-3,07 (2H, m), 3,09-3,20 (2H, m), 3,35 (3H, s), 4,05 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,14 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,67 (2H, q, J = 8,9 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 8,58 (1H, s).

Ejemplos 614 a 620:

Los compuestos indicados en la Tabla 82 se prepararon utilizando el compuesto de acetileno correspondiente en lugar de trimetilsililacetileno del Ejemplo 493(1) de acuerdo con un método similar a los de los Ejemplos 493(1) y (4).

Tabla 82

Núm. Ej.	Estructura	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
614		2,06-2,19 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,07 (3 H, s), 3,22 (3H, s), 3,44 (3H, s), 7,13-7,30 (5H, m), 8,16 (1H, s).
615		0,85-1,01 (2H, m), 1,09-1,36 (5H, m), 1,55-1,82 (6H, m), 2,89-2,97 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,44 (3H, s), 8,16 (1H, s).
616		0,77-0,94 (2H, m), 1,07-1,31 (6H, m), 1,61-1,86 (7H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,44 (3H, s), 8,16 (1H, s).
617		0,99-1,14 (2H, m), 1,31-1,42 (2H, m), 1,43-1,62 (4H, m), 1,69-1,86 (5H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,08 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,44 (3H, s), 8,17 (1H, s).
618		1,59-1,75 (2H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,05 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,43 (3H, s), 7,12-7,20 (3H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 8,15 (1H, s).
619		0,79-0,94 (2H, m), 1,07-1,31 (6H, m), 1,62-1,89 (7H, m), 2,31-2,44 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,26-4,38 (4H, m), 8,16 (1H, s).
620		2,30-2,44 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,13-3,27 (4H, m), 3,43 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,34 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,53 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 8,17 (1H, s).

5

Ejemplos 621 a 637:

Los compuestos indicados en las Tablas 83 a 85 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo

2.

Tabla 83

Núm. Ej.	R ¹	R ²	RMN H ¹ (CDCl ₃) δ
621	c-Pr	4-F	0,98-1,19 (4H, m), 2,15-2,32 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,81 -3,99 (1H, m), 4,13-4,86 (4H, m), 6,98-7,16 (2H, m), 7, 19-7,40 (2H, m), 8,66 (1H, s).
622	c-Pr	3-F	0,90-1,21 (4H, m), 2,12-2,40 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,77 -4,01 (1H, m), 4,21-4,49 (2H, m), 4,52-4,83 (2H, m), 6, 90-7,47 (4H, m), 8,09 (1H, s).
623	c-Pr	H	0,93-1,22 (4H, m), 2,11-2,36 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,80 -3,99 (1H, m), 4,22-4,48 (2H, m), 4,50-4,82 (2H, m), 7, 15-7,50 (5H, m), 8,08 (1H, s).
624	n-Pr	4-F	0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72-1,96 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,80-4,03 (1H, m), 4,08-4,94 (4H, m), 6,93-7,46 (4H, m), 8,75 (1H, s).
625	n-Pr	3-F	0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,76-1,94 (2H, m), 2,84-2,97 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,83-4,03 (1H, m), 4,07-4,88 (4H, m), 6,88-7,43 (4H, m), 8,75 (1H, s).
626	n-Pr	H	0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72-1,97 (2H, m), 2,79-3,01 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,84-4,07 (1H, m), 4,14-4,91 (4H, m), 7,11-7,56 (5H, m), 8,75 (1H, s).
627	Et	H	1,36 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,85-4,06 (1H, m), 4,18-4,93 (4H, m), 7,07-7,60 (5H, m), 8,75 (1H, s).
628	Et	4-F	1,36 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,45 (3H, s), 3,82-4,01 (1H, m), 4,08-4,89 (4H, m), 7,00-7,16 (2H, m), 7,20-7,41 (2H, m), 8,75 (1H, s).

5

Tabla 84

Núm. Ej.	Estructura	Sal	RMN H ¹
629		libre	(CDCl ₃) δ : 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,82-1,91 (2H, m), 2,67 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,49 (3H, s), 4,30-4,52 (2H, m ancho), 4,60-4,85 (2H, m ancho), 5,00-5,10 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 8,0, 1,16 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 8,84 (1H, s)
630		HCl	(DMSO-d ₆) δ: (0,85-1,19 (4 H, m), 2,16-2,37 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,46-4,70 (5H, m), 7,10-7,33 (2H, m), 7,35-7,57 (2H, m), 8,50 (1H, s).

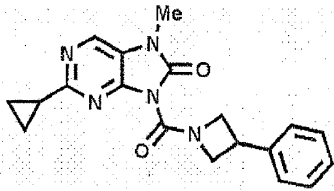
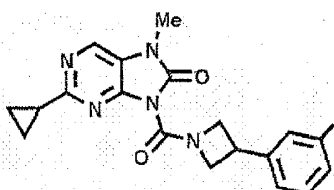
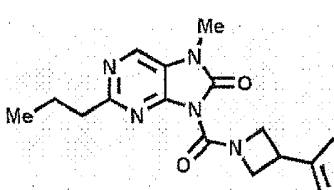
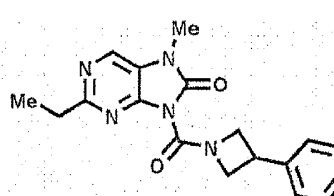
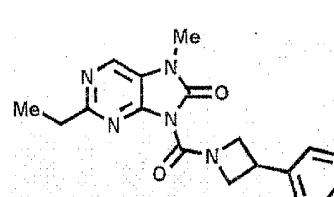
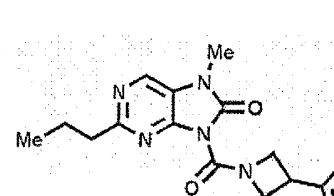
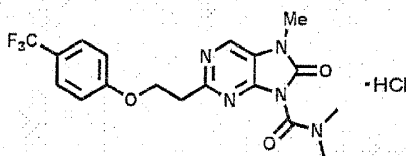
Núm. Ej.	Estructura	Sal	RMN H ¹
631		libre	(CDCl ₃) δ: 0,92-1,21 (4H, m), 2,19-2,36 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,80-4,00 (1H, m), 4,26-4,49 (2H, m), 4,53-4,82 (2H, m), 7,20-7,51 (5H, m), 8,08 (1H, s).
632		libre	(CDCl ₃) δ: 0,87-1,23 (4H, m), 2,17-2,39 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,79-3,99 (1H, m), 4,19-4,49 (2H, m), 4,52-4,85 (2H, m), 6,90-7,51 (4H, m), 8,09 (1H, s).
633		libre	(CDCl ₃) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,73-1,94 (2H, m), 2,87-3,05 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,79-3,99 (1H, m), 4,19-4,87 (4H, m), 6,92-7,50 (4H, m), 8,18 (1H, s).

Tabla 85 (Continuación de Tabla 84)

Núm. Ej.	Estructura	Sal	RMN H ¹
634		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,36 (3H, s), 3,83-4,34 (3H, m), 4,43-4,70 (2H, m), 7,21-7,52 (5H, m), 8,52 (1H, s).
635		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,84-4,33 (3H, m), 4,44-4,73 (2H, m), 7,01-7,54 (4H, m), 8,54 (1H, s).
636		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,57-1,84 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,36 (3H, s), 3,83-4,29 (3H, m), 4,47-4,67 (2H, m), 7,10-7,28 (2H, m), 7,36-7,54 (2H, m), 8,54 (1H, s).

Núm. Ej.	Estructura	Sal	RMN H ¹
637		HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,63-1,87 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,36 (3H, s), 3,85-4,02 (1H, m), 4,04-4,82 (4H, m), 7,23 -7,50 (5H, m), 8,52 (1H, s).

Ejemplo 638: Procedimiento de sal de ácido clorhídrico de N,N,7-trimetil-8-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida



5

(1) A una suspensión de hidruro de sodio al 55% (3,1 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió gota a gota malonato de benciltilo (16 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-nitropirimidin-4-amina <el compuesto del Ejemplo de Referencia 2(1)> (5 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 12 g de (4-amino-5-nitropirimidin-2-il) propanodioato de benciltilo.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,98 (1H, s), 5,26 (2H, d, J = 4,6 Hz), 6,1-6,13 (1H, m ancho), 7,32-7,38 (5H, m ancho), 7,85 (1H, s ancho), 9,19 (1H, s).

(2) A una solución del producto anteriormente mencionado (12 g) en metanol (200 ml) se le añadieron paladio sobre carbono al 10% (2,4 g) y formiato de amonio (9 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice funcionalizada con amino (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 ~ 80/20) para proporcionar 3,6 g de acetato de (4,5-diaminopiridin-2-il)etilo.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,75-2,07 (1H, m ancho), 3 10-3,30 (1H, m ancho), 3,74 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,99-5,07 (2H, m ancho), 7,79 (1H, s).

(3) A una solución del producto anteriormente mencionado (3,6 g) en piridina (50 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (2 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó en éter dietílico para proporcionar 3,3 g de {4-amino-5-[(etoxicarbonil)amino]pirimidin-2-il}acetato de etilo.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,21-1,31 (6H, m), 3,76 (2H, s), 4,14-4,24 (4H, m), 5,30 (2H, s ancho), 6,47 (1H, s ancho), 8,15 (1H, s).

(4) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,2 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota una solución del producto anteriormente mencionado (3,3 g) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (1,2 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (1,2 ml) y agua sucesivamente (3,6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de una solución de acetato de etilo y hexano para proporcionar 1,5 g de [4-amino-2-(2-hidroxi)etil]pirimidin-5-il]carbamato de etilo.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,96 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,25 (2H, s ancho), 6,03-6,38 (1H, m ancho), 8,09 (1H, s).

(5) Una mezcla del producto anteriormente mencionado (1,3 g), imidazol (550 mg), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,2 g) y acetonitrilo (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó en éter dietílico para proporcionar 1,4 g de [4-amino-2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]pirimidin-5-il]carbamato de etilo.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, t, J =

7,1 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,19 (2H, s ancho), 6,20 (1H, s ancho), 8,10 (1H, s).

(6) Una mezcla del producto anteriormente mencionado (1,4 g), carbonato de cesio (1,7 g), yoduro de metilo (0,4 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [4-amino-2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)pirimidin 5-il]metilcarbamato de etilo en forma de un producto bruto. Este producto bruto se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

(7) La cantidad total del producto en bruto anteriormente mencionado y una solución de etóxido de sodio/etanol al 20% (5 ml) se mezclaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Enfriando con hielo, la mezcla de reacción se neutralizó con 1 mol/L de ácido clorhídrico y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales obtenidos se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 740 mg de 2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

RMN ^1H (CDCl₃) δ : -0,01 (6H, s), 0,82 (9H, s), 3,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,44 (3H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 8,14 (1H, s).

(8) A una solución del producto anteriormente mencionado (740 mg) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (540 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (400 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100) para proporcionar 2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida 570 mg.

RMN ^1H (CDCl₃) δ : -0,01 (6H, s), 0,82 (9H, s), 3,07 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,44 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 8,17 (1H, s).

(9) El producto anteriormente mencionado (570 mg) y una solución de cloruro de hidrógeno/metanol al 5-10% se mezclaron y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice funcionalizada con amino (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 ~ 80/20) para proporcionar 2-(2-hidroxi)etil)-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida 400 mg.

RMN ^1H (CDCl₃) δ : 3,08 (3H, s), 3,18 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,22 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,79 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,04 (2H, q, J = 5,6 Hz), 8,17 (1H, s).

(10) A una solución del producto anteriormente mencionado (50 mg), trifenilfosfina (75 mg) y 4-(trifluorometil)fenol (93 mg) en tolueno (2 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (57 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 100/0 ~ 0/100). El producto obtenido y la solución de cloruro de hidrógeno/metanol al 5-10% se mezclaron y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y los sólidos brutos obtenidos se recrystalizaron en éter dietílico para proporcionar 22 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl₃) δ : 3,03 (3H, s ancho), 3,21 (3H, s), 3,55-3,83 (5H, m), 4,54-4,65 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,63-9,00 (1H, m ancho).

Ejemplos 639 a 642:

Los compuestos indicados en la Tabla 86 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo 638.

Tabla 86

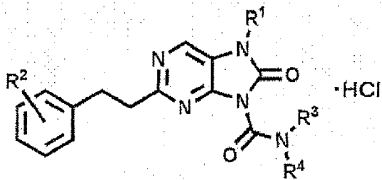



Núm. Ej.	R	Sal	RMN ^1H (CDCl ₃) δ
639	3-F	HCl	2,94-3,38 (6H, m), 3,49-3,90 (5H, m), 4,45-4,71 (2H, m), 6,46-6,82 (3H, m), 7,11-7,28 (1H, m), 8,44-9,27 (1H, m ancho).
640	4-Cl	libre	3,04 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,45 (3H, s), 4,43 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,19 (1H, s).
641	3-Cl	HCl	3,03 (3H, s ancho), 3,22 (3H, s), 3,51-3,76 (5H, m), 4,52 (2H, s ancho), 6,74-6,95 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,52-8,91 (1H, m ancho).
642	3-CF ₃	HCl	3,03 (3H, s ancho), 3,21 (3H, s), 3,56-3,78 (5H, m), 4,53-4,63 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 8,63-9,06 (1H, m ancho).

Ejemplos 643 a 651:

Los compuestos indicados en la Tabla 87 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo de Referencia 2 y el Ejemplo 493.

5

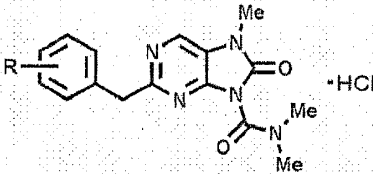
Tabla 87

Núm. Ej.	R ¹	R ²	NR ³ R ⁴	RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ
				
643	Et	2-F	-NMe ₂	1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,92 (3H, s), 3,0 0-3,25 (7H, m), 3,80-3,97 (2H, m), 7,03-7,17 (2H, m), 7,18-7,36 (2H, m), 8,70 (1H, s).
644	Et	3-F	-NMe ₂	1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,93 (3H, s), 3,0 0-3,30 (7H, m), 3,81-3,96 (2H, m), 6,91-7,16 (3H, m), 7,20-7,34 (1H, m), 8,65 (1H, s).
645	Et	4-F	-NMe ₂	1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,93 (3H, s), 3,0 0-3,25 (7H, m), 3,82-3,96 (2H, m), 7,01-7,12 (2H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 8,71 (1H, s).
646	n-Pr	2-F	-NMe ₂	0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,62-1,77 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,00-3,23 (7H, m), 3,75-3,88 (2H, m), 7,04-7,15 (2H, m), 7,17-7,35 (2 H, m), 8,63 (1H, s).
647	n-Pr	3-F	-NMe ₂	0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,62-1,77 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,01-3,27 (7H, m), 3,76-3,87 (2H, m), 6,93-7,14 (3H, m), 7,22-7,33 (1 H, m), 8,71 (1H, s).
648	n-Pr	4-F	-NMe ₂	0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 2,93 (3H, s), 2,98-3,24 (7H, m), 3,75-3,89 (2H, m), 7,01-7,11 (2H, m), 7,20-7,32 (2 H, m), 8,71 (1H, s).
649	Et	2-F		124 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,18-2,33 (2H, m), 3,03-3,24 (4H, m), 3,88 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,03-4,19 (4H, m), 7,05-7,17 (2H, m), 7,18-7,36 (2H, m), 8,64 (1H, s).
650	Et	3-F		1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,18-2,33 (2H, m), 3,04-3,26 (4H, m), 3,89 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,03-4,19 (4H, m), 6,93-7,03 (1H, m), 7,04-7,16 (2H, m), 7,22-7,34 (1H, m), 8,66 (1H, s).
651	Et	4-F		124 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,18-2,33 (2H, m), 3,00-3,27 (4H, m), 3,81-3,95 (2H, m), 4,02-4,20 (4H, m), 7,01-7,12 (2H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 8,69 (1H, s).

Ejemplos 652 a 654:

10 Los compuestos indicados en la Tabla 88 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo de Referencia 16 y el Ejemplo 253.

Tabla 88

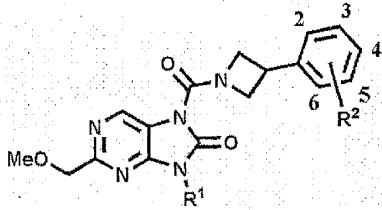
				
--	--	--	--	--

Núm. Ej.	R	RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ
652	2-Cl	2,90 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,26-7,35 (3H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 8,48 (1H, s).
653	4-Cl	3,02 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,36-7,49 (4H, m), 8,62 (1H, s).
654	3-CF ₃	2,91 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,35 (3H, s), 4,29 (2H, s), 7,49-7,63 (3H, m), 7,69 (1H, s), 8,51 (1H, s).

Ejemplos 655 a 665:

5 Los compuestos indicados en la Tabla 89 se prepararon de acuerdo con un método similar a los del Ejemplo de Referencia 1 y el Ejemplo 438.

Tabla 89

Núm. Ej.	R ¹	R ²	Sal	RMN H ¹
				
655	Et	H	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,36 (3 H, s), 3,74-4,86 (5H, m), 3,87 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, s), 7,19-7,50 (5H, m), 8,61 (1H, s).
656	Et	4-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,36 (3 H, s), 3,79-4,79 (5H, m), 3,86 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,52 (2H, s), 7,13-7,27 (2H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 8,61 (1H, s).
657	Et	3-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,36 (3 H, s), 3,76-4,80 (5H, m), 3,87 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,52 (2H, s), 7,02-7,49 (4H, m), 8,61 (1H, s).
658	n-Pr	H	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,61-1,8 3 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,68-4,82 (7H, m), 4,52 (2H, s), 7,20-7,47 (5H, m), 8,62 (1H, s).
659	n-Pr	4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,69-1,98 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,76-4,92 (7H, m), 4,66 (2H, s), 6,94-7,50 (4H, m), 8,84 (1H, s).
660	n-Pr	3-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,59-1,8 6 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,68-4,83 (7H, m), 4,52 (2H, s), 7,00-7,52 (4H, m), 8,62 (1H, s).
661	n-Pr	2-F	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,63-1,8 6 (2H, m), 3,23-4,69 (7H, m), 3,35 (3H, s), 4,51 (2H, s), 7,08-7,67 (4H, m), 8,60 (1H, s).
662	n-Pr	3-CF ₃	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,63-1,8 4 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,46-3,89 (2H, m), 3,98-4,86 (5H, m), 4,51 (2H, s), 7,55,7,82 (4H, m), 8,62 (1H, s).
663	c-Pr	H	HCl	(DMSO-d ₆) δ: 0,92-1,17 (4H, m), 2,85-3,02 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,83-4,83 (5H, m), 4,52 (2H, s), 7,17-7,50 (5H, m), 8,58 (1H, s).
664	c-Pr	4-F	libre	(CDCl ₃) δ: 1,06-1,38 (4H, m), 2,92-3,08 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,83-4,04 (1H, m), 4,11-4,88 (4H, m), 4,68 (2H, s), 6,96-7,16 (2H, m), 7,19-7,44 (2H, m), 8,83 (1H, s).
665	c-Pr	3-F	libre	(CDCl ₃) δ: 1,03-1,38 (4H, m), 2,92-3,10 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,85-4,03 (1H, m), 4,13-4,91 (4H, m), 4,68 (2H, s), 6,87-7,47 (4H, m), 8,83 (1H, s).

Ejemplo de ensayo

10

Determinación de la actividad inhibidora de la FAAH en Rata

La preparación de membranas de preparaciones de cerebro de rata y la determinación de la actividad inhibidora de FAAH se llevaron a cabo de acuerdo con el método de Jonsson et al. [Br. J. Pharmacol., 133, 1263 (2001)].

Elaboración de las preparaciones de membrana de cerebro de rata (Solución enzimática de FAAH)

5 Se extrajo el cerebro de ratas y se almacenó congelado a -80°C . Al cerebro congelado se le añadió tampón de
homogeneización de enzima a 4°C (tampón HEPES 20 mM de pH 7,0, MgCl_2 1 mM) y la mezcla se homogeneizó
utilizando un homogeneizador en hielo y los productos homogeneizados se centrifugaron (36000xg durante 20
minutos). Después de repetir las operaciones de homogeneización y centrifugación, los sedimentos de tejido se
resuspendieron con tampón de homogeneización enzima a 4°C . Las re-suspensiones se incubaron a 37°C durante
10 15 minutos y se centrifugaron (36000xg durante 20 minutos), y las membranas de tejido resultantes se
resuspendieron con tampón de preparación de solución de enzima (tampón Tris-HCl 50 mM de pH 7,4, EDTA 1 mM,
10 MgCl_2 3 mM). La concentración de proteína en las preparaciones de membrana resultantes se determinó de acuerdo
con un método de colorimetría (BCA Protein Assay: Pierce Inc.) y las preparaciones se almacenaron congeladas a
 -80°C hasta que se utilizaron para el análisis.

15 (2) Escrutinio de sustancias para inhibir la Actividad FAAH

A las preparaciones de membrana anteriores (concentración final 100 $\mu\text{g/ml}$) se les añadieron una solución de
sustancias de ensayo en DMSO (concentración final en DMSO 1%) y un tampón de análisis (para la preparación
20 final; Tris-HCl 22 mM (pH 7,6), EDTA 1,4 mM, BSA al 1,5%, MgCl_2 0,6 mM) y las mezclas resultantes se
preincubaron a 37°C durante 10 minutos. A esto se le añadió una solución de sustrato (para la preparación final;
[^3H]-Anandamida 2 nM (American Radiolabeled Chemicals Inc.) + Anandamida 2 μM (Sigma-Aldrich Co.)) (volumen
de análisis final de 200 μL) y las mezclas resultantes se incubaron a 37°C durante 10 minutos. Aquí en el
experimento de control, se añadió DMSO en lugar de la solución de la sustancia de ensayo en DMSO. También en
25 el experimento en blanco, se añadió DMSO en lugar de la solución de sustancia de ensayo en DMSO y asimismo se
añadió un tampón de preparación de solución de enzima en lugar de las preparaciones de membrana. Después de
la incubación, se añadió una solución enfriada con hielo de 400 μL de cloroformo y metanol (razón 1:1 en volumen) y
las mezclas resultantes se agitaron. Una etanolamina (etanolamina-1-[^3H]) en forma de un producto descompuesto
se separó en una capa superior (capa de agua/metanol) mediante centrifugación (1000xg durante 10 minutos). Se
30 transfirieron 200 μL de la capa superior a una placa Deepwell Luma Plate-96 de 96 pocillos (PerkinElmer Inc.) y se
midió la radiactividad mediante un contador de centelleo de microplacas (TopCount NXTTM: Hewlett-Packard
Development Co.). Las sustancias que muestran un valor más bajo medido en comparación con los del control se
seleccionaron como el compuesto que tiene una actividad inhibidora de FAAH.

35 (3) Determinación del valor de CI_{50}

Las sustancias de ensayo se prepararon de tal manera que la concentración final de los compuestos está dentro del
intervalo de 0,1 nM a 1 μM y a continuación se examinaron para determinar el efecto sobre la actividad FAAH de
acuerdo con el protocolo anteriormente mencionado. La actividad de FAAH del control se definió como 100%, y la
40 actividad de FAAH del blanco se definió como 0%, y se calculó la tasa de inhibición cuando se añadió cada
concentración de la sustancia de ensayo para proporcionar el valor de CI_{50} . Estos resultados se muestran en las
Tablas 90 a 99.

Tabla 90

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	CI_{50} (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		CI_{50} (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
1	6	100	36	7	98
2	10	99	37	46	91
3	86	59	38	76	73
4	10	99	39	43	98
5	15	98	40	>100	20
6	9	100	41	>100	33
7	70	72	42	>100	25
8	57	87	43	>100	20
9	47	92	44	>100	30(1000nM)
10	>100	23	45	>100	20(1000nM)
11	66	79	46	>100	33

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
12	46	93	47	>100	16
13	42	91	48	4	100
14	>100	40	49	6	99
15	63	75	50	9	98
16	7	100	51	25	97
17	8	101	52	27	96
18	7	99	53	19	97
19	9	99	54	24	99
20	40	95	55	25	94
21	84	57	56	7	100
22	12	102	57	5	101
23	5	102	58	62	76
24	29	97	59	26	99
25	65	73	60	6	99
26	>100	38	61	49	89
27	63	76	62	26	90
28	94	54	63	17	100
29	75	67	64	4	99
30	100	49	65	3	98
31	48	84	66	46	93
32	71	70	67	7	97
33	47	91	68	6	98
34	23	101	69	2	101
35	8	100	70	>100	41

Tabla 91 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
71	9	103	106	1	110
72	23	99	107	7	101
73	45	89	108	22	94
74	<1	104	109	2	103
75	<1	103	110	3	103
76	3	102	111	60	46
77	3	116	112	4	103
78	10	108	113	3	103
79	51	87	114	2	103
80	44	92	115	5	103
81	11	94	116	2	110

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
82	36	90	117	4	107
83	25	93	118	5	103
84	13	98	119	7	100
85	31	93	120	11	101
86	22	96	121	42	98
87	10	99	122	35	97
88	43	93	123	4	101
89	44	92	124	6	101
90	2	105	125	30	96
91	1	103	126	7	99
92	4	103	127	50	94
93	5	100	128	7	99
94	7	101	129	7	98
95	3	101	130	42	94
96	6	100	131	4	99
97	37	99	132	6	99
98	40	93	133	6	100
99	7	100	134	7	96
100	9	100	135	5	99
101	7	102	136	3	99
102	5	101	137	5	98
103	7	100	138	6	99
104	3	101	139	6	99
105	1	108	140	7	99

Tabla 92 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
141	4	100	176	10	100
142	5	99	177	58	78
143	15	100	178	42	96
144	<1	100	179	44	97
145	<1	100	180	38	99
146	<1	99	181	4	101
147	<1	96	182	28	100
148	30	97	183	3	101
149	<1	102	184	4	102
150	<1	106	185	89	58
151	0,5	102	186	7	102

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
152	0,6	102	187	7	100
153	27	99	188	9	99
154	2	101	189	7	100
155	4	102	190	6	100
156	10	96	191	7	105
157	<10	103	192	39	103
158	<1	102	193	42	102
159	81	61	194	18	103
160	14	98	195	66	83
161	19	93	196	23	101
162	38	72	197	70	69
163	>100	27	198	46	92
164	5	98	199	72	68
165	4	103	200	30	97
166	24	99	201	26	99
167	6	101	202	95	53
168	6	100	203	24	98
169	41	78	204	56	81
170	7	98	205	5	98
171	19	102	206	4	98
172	69	67	207	6	99
173	7	101	208	10	106
174	6	102	209	24	103
175	7	101	210	8	103

Tabla 93 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
211	8	101	246	23	98
212	54	88	247	39	97
213	5	100	248	>100	33
214	18	99	249	91	55
215	10	98	250	63	78
216	7	99	251	>100	28
217	27	99	252	>100	40
218	25	95	253	5	100
219	9	96	254	33	98
220	7	105	255	14	100
221	4	100	256	7	99

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
222	<1	99	257	51	88
223	<1	105	258	40	98
224	53	91	259	41	95
225	89	57	260	58	84
226	27	99	261	16	100
227	34	97	262	24	99
228	31	99	263	68	75
229	53	90	264	54	91
230	44	94	265	9	98
231	51	91	266	41	92
232	20	101	267	23	99
233	40	97	268	48	93
234	9	100	269	42	96
235	39	98	270	32	96
236	6	100	271	>100	39
237	32	98	272	>100	35
238	58	84	273	47	89
239	52	89	274	10	98
240	>100	43	275	64	73
241	43	94	276	75	63
242	>100	40	277	7	96
243	5	89	278	8	99
244	11	86	279	3	98
245	58	80	280	11	105

Tabla 94 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
281	14	98	300	40	88
282	10	97	301	23	90
283	74	59	302	46	94
284	3	100	303	7	101
285	77	66	304	9	100
286	59	86	305	12	99
287	29	96	306	15	99
288	47	86	307	41	96
289	15	96	308	74	66
290	47	93	309	>100	45(1000nM)
291	75	58	310	>100	5,0

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
292	9	91	311	53	88
293	24	97	312	8	99
294	37	93	313	11	103
295	43	91	314	37	100
296	45	92	315	19	95
297	47	89	316	55	80
298	48	98	317	<10	103
299	37	100			

Tabla 95 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
318	27	90	353	92	72
319	18	95	354	52	79
320	113	45	355	86	76
321	100	54	356	95	72
322	100	45	357	11	107
323	77	57	358	39	76
324	82	55	359	25	85
325	11	101	360	86	75
326	52	83	361	44	78
327	109	23	362	19	91
328	5	118	363	14	88
329	12	95	364	10	109
330	95	62	365	10	109
331	33	77	366	9	106
332	38	78	367	5	113
333	56	73	368	17	99
334	25	88	369	22	86
335	33	74	370	30	79
336	20	85	371	149	43
337	46	82	372	32	80
338	21	83	373	17	90
339	7	80	374	12	85
340	50	71	375	24	94
341	<1	102	376	24	89
342	52	76	377	39	82
343	14	95	378	31	80
344	13	93	379	13	96

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
345	9	101	380	8	100
346	21	99	381	8	84
347	61	72	382	5	80
348	28	90	383	14	65
349	10	103	384	>100	8
350	10	94	385	5	99
351	10	104	386	7	93
352	164	42	387	22	92

Tabla 96 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
388	5	100	423	3	112
389	9	105	424	26	80
390	1	120	425	12	79
391	4	105	426	9	84
392	11	105	427	19	92
393	10	101	428	10	123
394	7	94	429	23	84
395	32	78	430	24	80
396	78	52	431	94	60
397	32	76	432	9	99
398	9	84	433	11	95
399	6	95	434	8	95
400	98	88	435	12	94
401	9	99	436	1	117
402	10	103	437	11	96
403	20	93	438	34	86
404	10	96	439	5	104
405	98	97	440	21	88
406	100	54	441	37	74
407	92	70	442	74	54
408	99	69	443	7	98
409	96	63	444	62	69
410	100	55	445	10	105
411	171	45	446	6	101
412	78	56	447	1	131
413	3	98	448	10	95
414	64	84	449	28	84

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
415	148	41	450	20	89
416	112	50	451	12	95
417	33	66	452	39	74
418	35	75	453	12	90
419	31	81	454	6	89
420	65	60	455	1	104
421	95	85	456	1	99
422	22	88	457	10	96

Tabla 97 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
458	1	120	493	27	79
459	9	108	494	11	98
460	11	108	495	10	100
461	10	107	496	15	86
462	10	113	497	25	94
463	10	136	498	24	93
464	25	76	499	28	91
465	10	96	500	10	104
466	52	72	501	10	103
467	52	69	502	10	104
468	32	69	503	10	101
469	40	82	504	6	100
470	2	103	505	9	99
471	32	80	506	28	94
472	3	119	507	24	95
473	8	113	508	5	100
474	54	71	509	10	99
475	100	46	510	11	102
476	57	76	511	13	95
477	26	88	512	10	102
478	118	46	513	10	103
479	101	50	514	10	102
480	83	88	515	10	100
481	3	102	516	10	100
482	10	104	517	10	98
483	10	110	518	9	107
484	9	86	519	6	84

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
485	3	112	520	4	96
486	2	113	521	13	85
487	15	99	522	23	75
488	43	74	523	11	101
489	1	98	524	94	80
490	2	97	525	99	78
491	2	100	526	>100	27
492	2	103	527	28	95

Tabla 98 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nm (%)
528	55	72	563	7	100
529	100	58	564	9	98
530	52	66	565	10	99
531	30	80	566	10	96
532	13	96	567	10	93
533	99	53	568	10	93
534	131	47	569	10	98
535	75	61	570	98	88
536	131	41	571	10	97
537	153	41	572	99	83
538	100	51	573	16	99
539	17	92	574	29	90
540	17	88	575	10	102
541	47	69	576	10	110
542	10	100	577	98	86
543	67	70	578	27	88
544	11	122	579	25	96
545	10	100	580	25	81
546	28	86	581	39	80
547	55	64	582	95	69
548	27	79	583	94	87
549	22	77	584	37	84
550	20	87	585	37	87
551	104	40	586	10	106
552	15	98	587	51	68
553	9	97	588	128	40
554	100	43	589	29	79

ES 2 626 246 T3

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nm (%)
555	106	48	590	7	109
556	44	78	591	75	57
557	67	66	592	>100	26
558	23	83	593	59	58
559	10	97	594	21	84
560	14	91	595	7	100
561	10	99	596	4	125
562	10	101	597	10	92

Tabla 99 (Continuación de Tabla 90)

Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
598	20	84	632	31	84
599	8	98	633	19	82
600	38	71	634	98	95
601	28	83	635	44	88
602	34	83	636	78	94
603	14	90	637	7	102
604	15	92	638	12	95
605	14	97	639	27	76
606	5	105	640	12	95
607	6	94	641	8	105
608	6	101	642	9	89
609	4	108	643	16	97
610	8	103	644	10	95
611	22	91	645	20	98
612	9	96	646	13	117
613	12	95	647	10	100
614	28	81	648	27	87
615	10	96	649	17	90
616	10	99	650	10	96
617	6	93	651	9	100
618	10	101	652	31	60
619	9	103	653	11	108
620	88	87	654	11	110
621	10	78	655	10	102
622	1	116	656	10	115
623	3	87	657	9	119
624	18	97	658	15	86

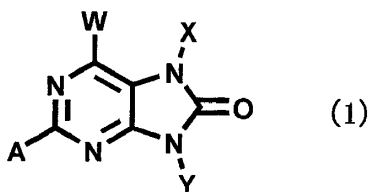
Núm. Ej.	Inhibición de FAAH		Núm. Ej.	Inhibición de FAAH	
	Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)		Cl ₅₀ (nM)	Tasa de Inhibición a 100nM (%)
625	7	104	659	6	112
626	4	128	660	10	121
627	4	107	661	36	82
628	10	90	662	8	97
629	105	48	663	24	88
630	10	102	664	10	102
631	36	77	665	7	99

Aplicabilidad industrial

- 5 El presente compuesto y una de sus sales farmacéuticamente aceptables muestran una fuerte actividad inhibidora de FAAH, y se pueden utilizar por lo tanto como un medicamento, una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con FAAH tales como la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores, así como para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (1) mencionada a continuación:



5

[en donde

10

W representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

15

A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ [[cada uno de dichos grupos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos amino opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heterocicloalquil(de 3 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos y grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituidos]], un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido (siempre que cada uno de dichos grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos se una en el átomo de carbono de cada anillo a un anillo de pirimidina del compuesto representado por la fórmula (1) anteriormente mencionada);

30

35

uno de X y Y representa un grupo representado por la fórmula [Q]: -CONR¹R² y el otro representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos amino opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

40

45

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos amino opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituidos y grupos aminocarbonilo opcionalmente sustituidos]], un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

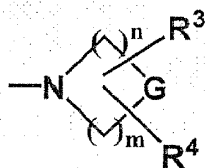
50

55

R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo y grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o alternativamente

R¹ y R² se combinan junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R² para representar un grupo

cíclico representado por la fórmula (2) mencionada a continuación:



(2)

5 [[en donde G representa -CH₂-, -CH=CH-, -NR⁵-, -C(=CHR⁶)-, un átomo de oxígeno o un enlace sencillo (siempre que cuando G representa -CH₂- o -CH=CH-, R³ y R⁴ se pueden unir al átomo de carbono opcional de -CH₂- o -CH=CH- en lugar de un átomo de hidrógeno).

n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3 cuando G es -NR⁵- o un átomo de oxígeno, y son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 1 a 3 cuando G es -CH₂-, -CH=CH- o -C(=CHR⁶)-, y representan ambos 1 cuando G es un enlace sencillo;

10 R³ y R⁴ se unen al átomo de carbono en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada, y son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)oxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxycarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos aminocarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos]], un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ (dichos grupo alqueno C₂-C₆ y grupo alquino C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos), un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente

35 R³ y R⁴ se combinan para formar un grupo oxo, o R³ y R⁴ se unen al mismo átomo de carbono en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espiro que consiste en un carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o R³ y R⁴ se unen cada uno a un átomo de carbono contiguo en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo fusionado seleccionado del grupo que consiste en un carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un anillo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, o alternativamente R³ y R⁴ se unen cada uno a un átomo de carbono no contiguo en el grupo cíclico representado por la fórmula (2) anteriormente mencionada y se combinan para representar un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno y a continuación pueden formar un anillo de tipo puente;

50 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

55 R⁶ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido]],

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde, a menos que se indique lo contrario, se aplican las siguientes definiciones:

el "grupo alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituido", el "grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido" y el "grupo alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo opcionalmente sustituido" pueden estar sustituidos con uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupos heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros, grupos arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi, grupos heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros, grupos cicloalquil(C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos heterocicloalquil(de 3 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos amino (en donde dichos grupos amino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos arilo C₆-C₁₀ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alternativamente dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros), grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo y grupos aminocarbonilo (en donde el radical amino de dichos grupos aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos arilo C₆-C₁₀ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alternativamente dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros);

el "grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquenilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido", "grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido", "grupo heterocicloalquenilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituido", "grupo heterocicloalquiloxi de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido", "heterocicloalquil(de 3 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido", "carbociclo alifático saturado C₃-C₈ opcionalmente sustituido", "carbociclo alifático insaturado C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido", "heterociclo alifático saturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido", "heterociclo alifático insaturado de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido" pueden estar sustituidos con uno o dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupos arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi sustituido con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos amino (dichos grupos amino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos arilo C₆-C₁₀ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alternativamente dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros), grupos carboxilo, grupos ciano, grupos nitro, grupos carbamoilo, grupos alquil(C₁-C₆)carbonilo, grupos alquil(C₁-C₆)carboniloxi, grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo, grupos alquil(C₁-C₆)tio, grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, grupos aril(C₆-C₁₀)carbonilo, grupos aril(C₆-C₁₀)sulfonilo y grupos cicloalquil(alquil)oxi;

el "grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido", "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido", "grupo aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido", "grupo heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido", "grupo aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido", "grupo heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituido", "anillo aromático C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido" y "heterociclo aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido" pueden estar sustituidos con uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos cicloalquenilo C₄-C₁₀, grupos arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi, grupos amino (dichos grupos amino pueden estar opcionalmente

sustituido(a) con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o dos o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos arilo C₆-C₁₀ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros, o alternativamente dos sustituyentes en el grupo amino se combinan junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros), grupos carboxilo, grupos ciano, grupos nitro, grupos carbamoilo, grupos alquil(C₁-C₆)carbonilo, grupos alquil(C₁-C₆)carboniloxi, grupos alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo, grupos alquil(C₁-C₆)tio, grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, grupos aril(C₆-C₁₀)carbonilo, grupos aril(C₆-C₁₀)sulfonilo, y grupos cicloalquil(alquil)oxi;

y

el "grupo amino opcionalmente sustituido" o el "grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido" pueden ser un grupo amino mono- o disustituido sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos arilo C₆-C₁₀, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos de los sustituyentes anteriores en el grupo amino se pueden combinar entre sí para formar un grupo amino cíclico alifático saturado o insaturado de 5 a 10 miembros.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde uno de X o Y representa un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos amino opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde uno de X o Y representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos y grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos).

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alquenilo C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquenilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos amino opcionalmente sustituidos y grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

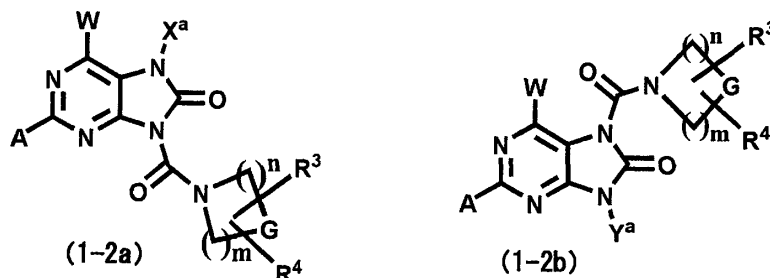
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde A representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆ (dichos grupo alquilo C₁-C₆ y grupo alquenilo C₂-C₆ pueden estar opcionalmente sustituidos en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos amino opcionalmente sustituidos y grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos), un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquenilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos hidroxilo, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos y grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos]], un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de

halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos cicloalqueno C₄-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos y grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos).

- 5 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 representado por la fórmula (1-2a) o (1-2b) mencionada a continuación:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 [[en donde X^a e Y^a representan un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos y grupos amino opcionalmente sustituidos) o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, y A, W, n, m, G, R³ y R⁴ son los mismos que se han definido en la reivindicación 1]].

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ [[dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituidos, grupos alquil(C₁-C₆)oxi opcionalmente sustituidos, grupos cicloalquil(C₃-C₈)oxi opcionalmente sustituidos, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos, grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos y grupos heteroaril(de 5 a 10 miembros)alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos]].

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes entre sí y representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, grupos aril(C₆-C₁₀)oxi opcionalmente sustituidos y grupos heteroariloxi de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos).

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde G representa -CH₂- y en ese caso n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 1 o 2, o alternativamente G es -NR⁵-, y R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ (dicho grupo alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible opcional con uno o dos o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituidos y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos) o un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, y en ese caso n y m son iguales o diferentes entre sí y representan 2 o 3.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde W representa un átomo de hidrógeno.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre uno cualquiera de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 50 N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(4-fenilbutil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-Etil-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-feniletíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-fenoxietíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-({4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(4-Fluorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 5 N-[2-(3-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(4-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometil)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 10 N-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 15 7-({4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-
 purin-8-ona;
 7-({4-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-
 purin-8-ona;
 7-({4-[2-(4-Fluorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 20 N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(2-ciclohexiletil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-({4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]piperidin-1-il}carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 25 N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-7-({4-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-{{4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-fenil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 30 7-{{4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il}carbonil}-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-({4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 35 N,N,9-Trimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-{{4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il}carbonil}-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-({4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il}carbonil)-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 40 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-propil-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-Butil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-Bencil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 45 2-(2-Fluoropiridin-4-il)-9-metil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-Etil-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(2-ciclohexiletil)-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 50 N-Etil-2-(3-metoxibencil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-Metil-9-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 55 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-({3-fenilazetidín-1-il}carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-{{3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il}carbonil}-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-{{3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il}carbonil}-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 60 7-{{3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il}carbonil}-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-({3-(3-trifluorometil)fenil}azetidín-1-il}carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-{{3-(2-Clorofenil)azetidín-1-il}carbonil}-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-({3-[4-(Benciloxi)fenil]azetidín-1-il}carbonil)-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-({3-[4-(trifluorometoxi)fenil]azetidín-1-il}carbonil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;

7-[(3R)-3-(4-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(3S)-3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(3S)-3-(2-Fluorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[(3S)-3-(4-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[(3S)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[(3S)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(3R)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(3S)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(3S)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(3S)-3-(2-Clorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 7-Etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 7-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 7-[(3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-propil-7-[(3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre uno cualquiera de los siguientes compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

N,9-Dimetil-8-oxo-2-fenil-N-(4-fenilbutil)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-feniletíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-(2-fenoxietíl)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-[(4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(3-Clorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(4-Clorobencil)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-[(4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(4-[(E)-2-(4-Fluorofenil)etenil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(3-Metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(ciclohex-1-en-1-il)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(2-ciclohexiletíl)-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-[(4-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]piperidin-1-il]carbonil)-2-(3-metoxifenil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-2-(3-metoxifenil)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-(3-Metoxifenil)-7-[(4-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[(4-(4-Etoxifenil)piperazin-1-il]carbonil)-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-3-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-[(4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-9-metil-2-(piridin-3-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 7-[(4-[2-(4-Clorofenil)etil]piperidin-1-il]carbonil)-9-metil-2-(piridin-4-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-Butil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-Bencil-N-[2-(4-Clorofenil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;

- N-Etil-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-Etil-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2-fluoropiridin-4-il)-N,9-dimetil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 N-(2-ciclohexil)etil]-N,9-dimetil-8-oxo-2-(piridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-purin-7-carboxamida;
 5 N,N,7-Trimetil-8-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(fenilazetidín-1-il)carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 10 7-[[3-(4-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3-(2-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3-(2-Clorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 15 7-[[3-[4-(Benciloxi)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3R)-3-(4-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3S)-3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3S)-3-(2-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 20 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(4-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(3-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-metil-7-[[3S)-3-(2-metilfenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3R)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3S)-3-(4-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 25 7-[[3S)-3-(3-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 7-[[3S)-3-(2-Clorofenoxi)pirrolidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-[2-(3,5-Difluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 30 2-[2-(4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 9-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-[2-(3-Clorofenoxi)etil]-N,N,7-trimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 7-Etil-2-[2-(3-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 7-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 35 2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-N,N-dimetil-8-oxo-7-propil-7,8-dihidro-9H-purin-9-carboxamida;
 7-[[3-(3-Fluorofenil)azetidín-1-il]carbonil]-2-(metoximetil)-9-propil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona;
 2-(Metoximetil)-9-propil-7-[[3-(3-trifluorometil)fenil]azetidín-1-il]carbonil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona.
- 40 15. Un medicamento que comprende como ingrediente activo el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
16. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores.
- 45 17. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de los dolores.
18. Un inhibidor de hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) que comprende como ingrediente activo el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 50 19. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 55 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores;
- 60 21. Un uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores.
22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica que comprende el mismo como ingrediente activo

ES 2 626 246 T3

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la depresión, el trastorno de ansiedad o los dolores.