



PCT

INVENTARI

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

09-144826

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE GUANINA POLICICLICOS Y SUS MÉTODOS DE
USO

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 17 de Diciembre de 2009

P2009/000218

99/ *Carlo, Pedro, Alberto Salazar*
Fm. 21-01-2010 *No para Eval. L.*

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144826- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 17:02 43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 268

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000218

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,
NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/007592 Fecha Junio 18, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/002423 Fecha Diciembre 31, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE GUANINA POLICICLICOS Y SUS MÉTODOS DE USO

Clasificación Internacional (51) C07D 487/14, A61K 31/519, A61P 25/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 21, 2007

(31) Número de Solicitud

60/945.452

9

Comprobante de pago No. 09-093753

Fecha Diciembre 14 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132.393

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

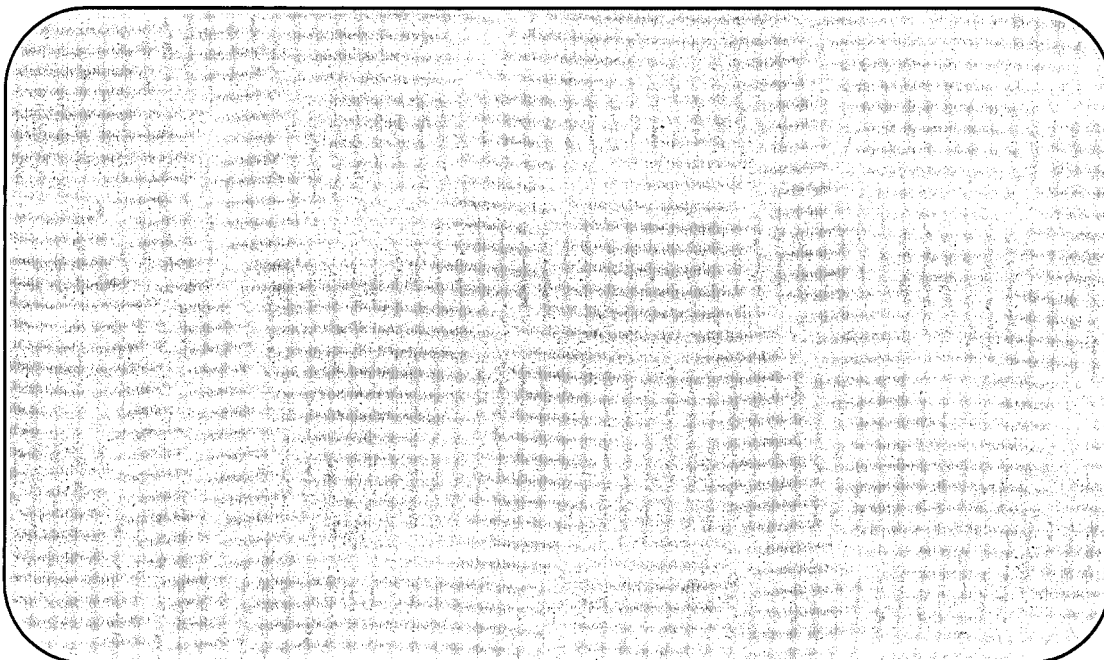
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

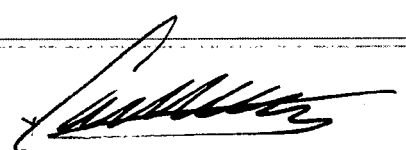
Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/007592

1. **Deen TULSHIAN,**
4 Saddle Ridge Drive,
Lebanon
New Jersey 08833
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **William B. GEISS,**
2059 Sleepy Hollow Road,
Unit 1103, Athens
New York 12015
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Gregory S. MARTIN,**
106 Heritage Road, Apt. 12,
Guilderland
New York 12084
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Van-duc LE,**
55 Silver Creek Drive,
Selkirk
New York 12158
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico
5. **James C. HABER, Jr.;**
39 Albion Street;
Scotia
New York 12302
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Julius J. MATASI,**
16 Putnam Road,
Monmouth Junction
New York 08852
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
7. **Michael F. CZARNIECKI,**
30 Gildersleeve Place,
Watchung
New Jersey 07069
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
8. **Stephanie Nicole COOKE,**
4621 Ravens Crest Drie,
Plainsboro
New Jersey 08536
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

AIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,753
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144826-00000-0000

Fecha: 2009-12-17 17:02:43 Dep. 2020 DIR NUEVASCO
Tra. 11 PATLNIILYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 268

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	131166394	14/12/2009	4,669,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo para
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

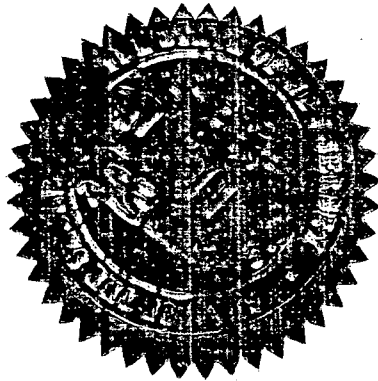
6

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri

especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

PUBLIC (Signature):



Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 December 2008 (31.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/002423 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/14 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(74) Agent: **BERGMAN, Jeffrey, P.**; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/007592

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

(22) International Filing Date: 18 June 2008 (18.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/945,452 21 June 2007 (21.06.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US). **ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC** [US/US]; 26 Corporate Circle, Albany, NY 12212 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **TULSHIAN, Deen** [US/US]; 4 Saddle Ridge Drive, Lebanon, NJ 08833 (US). **GEISS, William, B.** [US/US]; 2059 Sleepy Hollow Road, Unit 1103, Athens, NY 12015 (US). **MARTIN, Gregory, S.** [US/US]; 106 Heritage Road, Apt. 12, Guilderland, NY 12084 (US). **LE, Van-duc** [GB/US]; 55 Silver Creek Drive, Selkirk, NY 12158 (US). **HABER, James, C., Jr.** [US/US]; 39 Albion Street, Scotia, NY 12302 (US). **MATASI, Julius, J.** [US/US]; 16 Putnam Road, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). **CZARNIECKI, Michael, F.** [US/US]; 30 Gildersleeve Place, Watchung, NJ 07069 (US). **COOKE, Stephanie, Nicole** [US/US]; 4621 Ravens Crest Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
23 April 2009

(54) Title: POLYCYCLIC GUANINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to Polycyclic Guanine Derivatives, compositions comprising the Polycyclic Guanine Derivatives and methods of using the Polycyclic Guanine Derivatives to treat pain or an inflammatory disease.

WO 2009/002423 A3

POLYCYCLIC GUANINE DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to Polycyclic Guanine Derivatives, compositions
5 comprising the Polycyclic Guanine Derivatives and methods of using the Polycyclic Guanine
Derivatives to treat or prevent pain or an inflammatory disease.

BACKGROUND OF THE INVENTION

P2X₇ is a ligand-gated ion channel that responds to elevated ATP levels, commonly
10 found at sites of injury and inflammation, by mediating the cellular efflux of K⁺ and the influx
of Ca⁺⁺ and Na⁺. P2X₇ is expressed by leukocytes, in particular by T cells, B cells, neutrophils
and monocytes/macrophages, and by chondrocytes, synoviocytes, microglia and astrocytes. The
major downstream effector function of P2X₇ activation is the processing and release of
15 mature forms of the proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18 which involves the activation
of caspase-1 (ICE). This occurs through the action of NALP3/cryopyrin-dependent
inflammasomes. Activation of P2X₇ also has been shown to increase levels of other mediators
of inflammation including MMPs, PGE₂ and TNF- α , although the mechanisms for these
effects are not as well studied. There are data supporting a role for P2X₇ in signaling cascades
20 such as NF- κ B and these pathways might provide a link to non-inflammasome-based mediator
production. Current knowledge of P2X₇ inhibitors indicates that antagonism of P2X₇ *in vivo*
reduces inflammatory cytokines and inflammation and reduces both inflammatory hyperalgesia
and neuropathic pain.

Rheumatoid arthritis is another disease linked to the activity of P2X₇. Rheumatoid
arthritis is characterized by significant synovial inflammation and destruction of extracellular
25 matrix and articular structures including cartilage and bone. Cytokine pathways, including
TNF- α , IL-1 β , IL-18 and IL-6, are thought to play significant roles in this process. This has
been clinically validated for TNF- α and IL-6. Inflamed synovium contains a variety of cells,
including macrophage, T cells, B cells, synoviocytes, fibroblasts and chondrocytes which are
known to express P2X₇ and contribute to the production of these cytokines. Therefore, P2X₇
30 antagonists are potentially useful as they may inhibit the inflammatory cascade observed in
rheumatoid arthritis.

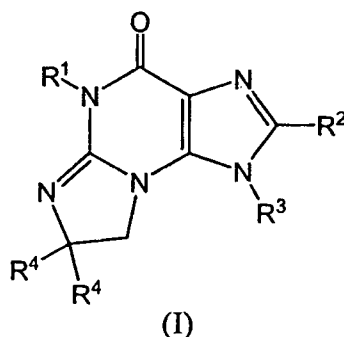
The expression of P2X₇ on immune cells and its role in cytokine production also

suggest the potential utility of P2X₇ antagonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma and inflammatory bowel disease (IBD). P2X₇-expressing cells including macrophage, T cells and neutrophils through their mediators such as IL-18 and proteases play important roles in the cascade of events leading to lung tissue destruction and reduced lung function in COPD patients. Similarly, macrophage and T cells and their mediators play important roles in the path physiology of asthma and IBD.

There remains a need in the art for novel compounds which are useful for treating inflammatory diseases and pain. This invention addresses that need.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides compounds having the formula:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof,

wherein:

R¹ is -C₁-C₆ alkyl or -alkylene-O-C₁-C₆ alkyl;

R² is alkyl, aryl, -alkylene-aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted with R⁵;

R³ is alkyl, -alkylene-aryl, cycloalkyl, -alkylene-cycloalkyl or -alkylene-heterocycloalkyl, wherein an aryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl group can be optionally substituted with R⁷;

each occurrence of R⁴ is independently H or -C₁-C₆ alkyl, or both R⁴ groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group, which can be optionally fused with a benzene ring;

R⁵ represents from 1 to 3 groups, each independently selected from alkenyl, alkynyl, aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, -CN, -C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -S(O)₂NHR⁶, -OH, -O-alkyl, haloalkyl, -O-haloalkyl and -NHC(O)N(R⁶)₂, where an aryl, heterocycloalkyl or

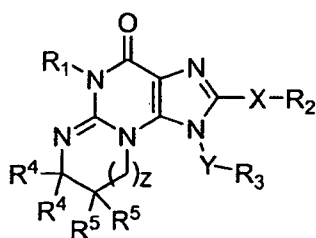
heteroaryl group may be optionally substituted with up to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, $-C(O)OR^6$ and $-C(O)N(R^6)_2$;

each occurrence of R^6 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl, aryl or heterocycloalkyl, wherein an aryl or heterocycloalkyl group can be optionally substituted with up to 3 groups, each independently selected from alkyl, $-O$ -alkyl, halo, $-CN$, haloalkyl, $-alkylene-C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)$ -heterocycloalkyl, $-C(O)$ -alkyl or $-N(R^8)_2$;

R^7 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, aryl, $-N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ and haloalkyl; and

each occurrence of R^8 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl or aryl;

In another aspect, the invention provides compounds having the formula:



(II)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof,

wherein:

X is $-alkylene-$, $-alkenylene-$, $-alkynylene-$, $-cycloalkylene-$, $-arylene-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-heterocycloalkylene-$ or $-heteroarylene-$, or X is absent;

Y is $-alkylene-$, $-alkenylene-$, $-alkynylene-$, $-cycloalkylene-$, $-arylene-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-heterocycloalkylene-$ or $-heteroarylene-$, or Y is absent;

R^1 is H, alkyl, $-(alkylene)_n$ -aryl, $-(alkylene)_n$ -cycloalkyl, $-(alkylene)_n$ -heteroaryl, $-(alkylene)_n$ -heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, $-alkylene-alkoxy$ or $-alkylene-N(R^7)_2$, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R^6 ;

R^2 is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxyalkyl, haloalkyl, $-alkylene-alkoxy$ or $-N(R^7)_2$, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R^6 ;

R^3 is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxyalkyl, haloalkyl, $-alkylene-alkoxy$ or $-N(R^7)_2$, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R^6 ;

each occurrence of R^4 is independently H, alkyl, $-(alkylene)_n$ -aryl, $-(alkylene)_n$ -cycloalkyl, $-(alkylene)_n$ -heteroaryl, $-(alkylene)_n$ -heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene- $N(R^7)_2$, or both R^4 groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a
 5 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R^6 ;

each occurrence of R^5 is independently H, alkyl, $-(alkylene)_n$ -aryl, $-(alkylene)_n$ -cycloalkyl, $-(alkylene)_n$ -heteroaryl, $-(alkylene)_n$ -heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene- $N(R^7)_2$, or both R^5 groups together with the carbon atom to which
 10 they are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from -S-, -N-, -O-, -S(O)- and S(O)₂-, or any R^4 group and any R^5 group, together with the carbon atoms to which each are attached, join to form a 3-10
 15 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from -S-, -N-, -O-, -S(O)- and S(O)₂-, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R^6 ;

R^6 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, -CN, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -NHC(O)R⁷, -
 20 OC(O)R⁷, -OH, alkyl, -O-alkyl, aryl, -O-aryl, -NO₂, -NHSOR⁷, -NHSOR⁷, $-(alkylene)_n$ -N(R⁷)₂, haloalkyl, hydroxyalkyl, -O-haloalkyl, -C(O)R⁷, -NHC(O)N(R⁷)₂ and -NC(O)-OR⁷;

each occurrence of R^7 is independently H, alkyl, $-(alkylene)_n$ -aryl, $-(alkylene)_n$ -cycloalkyl, $-(alkylene)_n$ -heterocycloalkyl or $-(alkylene)_n$ -heteroaryl, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R^6 ; and
 25

Z is 0 or 1.

The Compounds of Formula (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof (referred to herein as the "Polycyclic Guanine Derivatives") can be
 30 useful for treating or preventing pain or an inflammatory disease (each being a "Condition") in a patient.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives of formula (I) or a pharmaceutically

acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. The compositions can be useful for treating or preventing a Condition in a patient.

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. The compositions can be useful for treating or preventing a Condition in a patient.

The invention also provides methods for treating or preventing a Condition in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives of formula (I).

The invention also provides methods for treating or preventing a Condition in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives of formula (II).

The details of the invention are set forth in the accompanying detailed description below.

Although any methods and materials similar to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, illustrative methods and materials are now described. Other features, objects, and advantages of the invention will be apparent from the description and the claims. All patents and publications cited in this specification are incorporated herein by reference.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In an embodiment, the present invention provides Polycyclic Guanine Derivatives of Formula (I), pharmaceutical compositions comprising one or more Polycyclic Guanine Derivatives, and methods of using the Polycyclic Guanine Derivatives for treating or preventing a Condition in a patient.

Definitions and Abbreviations

As used above, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

The term "Polycyclic Guanine Derivative," as used herein, refers collectively to Compounds of Formula (I) and Compounds of Formula (II). In one embodiment, a Polycyclic Guanine Derivative is a compound of formula (I). In another embodiment, a Polycyclic

15

Guanine Derivative is a compound of formula (II). In another embodiment, a Polycyclic Guanine Derivative is any one of illustrative compounds 1-160.

A "patient" is a human or non-human mammal. In one embodiment, a patient is a human. In another embodiment, a patient is a non-human mammal, including, but not limited to, a monkey, dog, baboon, rhesus, mouse, rat, horse, cat or rabbit. In another embodiment, a patient is a companion animal, including but not limited to a dog, cat, rabbit, horse or ferret. In one embodiment, a patient is a dog. In another embodiment, a patient is a cat.

The term "effective amount" as used herein, refers to an amount of a Polycyclic Guanine Derivative and/or an additional therapeutic agent, or a composition thereof that is effective in producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect when administered to a patient suffering from a Condition. In the combination therapies of the present invention, an effective amount can refer to each individual agent or to the combination as a whole, wherein the amounts of all agents administered are together effective, but wherein the component agent of the combination may not be present individually in an effective amount.

The term "alkyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and which contains from about 1 to about 20 carbon atoms. In one embodiment, an alkyl group contains from about 1 to about 12 carbon atoms. In another embodiment, an alkyl group contains from about 1 to about 6 carbon atoms. Non-limiting examples of alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, neopentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl and neohexyl. An alkyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, haloalkyl, -CN, -OH, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, -S-alkyl, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, -C(O)N(R⁵⁰)₂ or -N(R⁵⁰)₂, wherein each occurrence of R⁵⁰ is independently H, alkyl or aryl. In one embodiment, an alkyl group is unsubstituted. In another embodiment, an alkyl group is linear. In another embodiment, an alkyl group is branched.

The term "alkenyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and contains from about 2 to about 15 carbon atoms. In one embodiment, an alkenyl group contains from about 2 to about 12 carbon atoms. In another embodiment, an alkenyl group contains from

about 2 to about 6 carbon atoms. Non-limiting examples of alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl. An alkenyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, haloalkyl, -CN, -OH, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, -S-alkyl, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, -C(O)N(R⁵⁰)₂ and -N(R⁵⁰)₂, wherein each occurrence of R⁵⁰ is independently H, alkyl or aryl. In one embodiment, an alkenyl group is unsubstituted.

The term "alkynyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and contains from about 2 to about 15 carbon atoms. In one embodiment, an alkynyl group contains from about 2 to about 12 carbon atoms. In another embodiment, an alkynyl group contains from about 2 to about 6 carbon atoms. Non-limiting examples of alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butyne and 3-methylbutynyl. An alkynyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, haloalkyl, -CN, -OH, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, -S-alkyl, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, -C(O)N(R⁵⁰)₂ and -N(R⁵⁰)₂, wherein each occurrence of R⁵⁰ is independently H, alkyl or aryl. In one embodiment, an alkynyl group is unsubstituted.

The term "alkylene," as used herein, refers to an alkyl group, as defined above, wherein one of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of alkylene groups include -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂- and -CH₂CH(CH₃)CH₂-. An alkylene group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, haloalkyl, -CN, -OH, -O-alkyl, -O-aryl, -alkylene-O-alkyl, -S-alkyl, -NH(cycloalkyl), -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(O)OH, -C(O)O-alkyl, -C(O)N(R⁵⁰)₂ and -N(R⁵⁰)₂, wherein each occurrence of R⁵⁰ is independently H, alkyl or aryl. In one embodiment, an alkylene group is unsubstituted. In another embodiment, an alkylene group has from 1 to about 6 carbon atoms. In another embodiment, an alkylene group is branched. In still another embodiment, an alkylene group is linear.

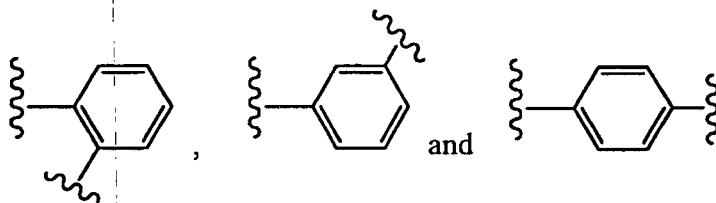
The term "alkenylene," as used herein, refers to an alkenyl group, as defined above, wherein one of the alkenyl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of alkenylene groups include $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ and $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. In one embodiment, an alkenylene group has from 2 to about 6 carbon atoms.

The term "alkynylene," as used herein, refers to an alkynyl group, as defined above, wherein one of the alkynyl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of alkynylene groups include $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHC}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ and $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$. In one embodiment, an alkynylene group has from 2 to about 6 carbon atoms

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising from about 6 to about 14 carbon atoms. In one embodiment, an aryl group contains from about 6 to about 10 carbon atoms. An aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below.

Non-limiting examples of aryl groups include phenyl and naphthyl. In one embodiment, an aryl group is unsubstituted. In another embodiment, an aryl group is phenyl. In another embodiment, an aryl group is naphthyl. In another embodiment, an aryl group is a phenyl group which is substituted with one F atom. In still another embodiment, an aryl group is a phenyl group which is substituted with two F atoms.

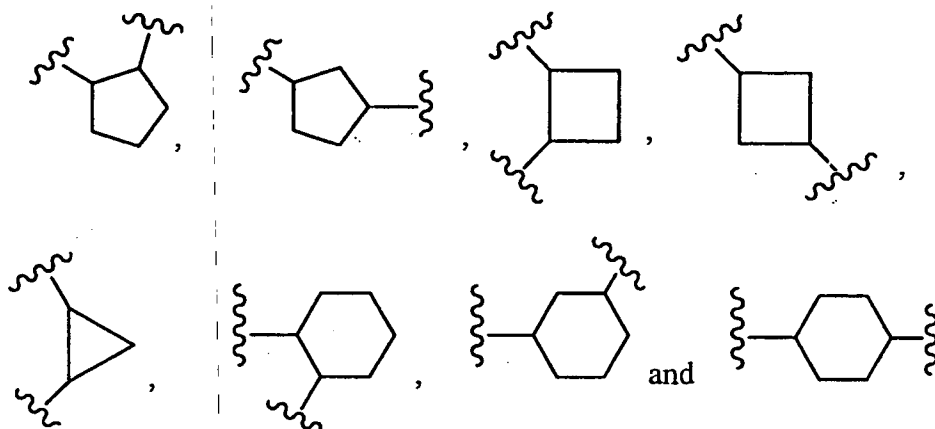
The term "arylene," as used herein, refers to an aryl group, as defined above, wherein one of the aryl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of arylene groups include:



The term "cycloalkyl," as used herein, refers to a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising from about 3 to about 10 ring carbon atoms. In one embodiment, a cycloalkyl contains from about 5 to about 10 ring carbon atoms. In another embodiment, a cycloalkyl contains from about 5 to about 7 ring atoms. Non-limiting examples of monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. Non-limiting examples of multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl

and adamantyl. A cycloalkyl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. In one embodiment, a cycloalkyl group is unsubstituted.

The term "cycloalkylene," as used herein, refers to a cycloalkyl group, as defined above, wherein one of the cycloalkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of cycloalkylene groups include:

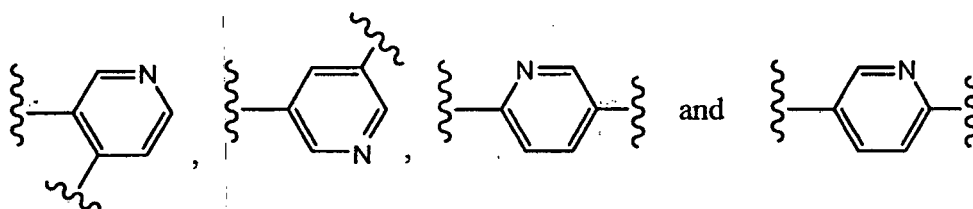


The term "heteroaryl," as used herein, refers to an aromatic monocyclic or polycyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, wherein from 1 to 4 of the ring atoms is independently O, N or S and the remaining ring atoms are carbon atoms. In one embodiment, a heteroaryl group has 5 to 10 ring atoms. In another embodiment, a heteroaryl group is monocyclic and has 5 or 6 ring atoms. A heteroaryl group can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. A heteroaryl group is joined via a ring carbon atom, and any nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. The term "heteroaryl" also encompasses a heteroaryl group, as defined above, which has been fused to a benzene ring. Non-limiting examples of heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones); isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for

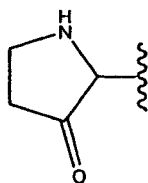
19

example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like. In one embodiment, a heteroaryl group is unsubstituted. In another embodiment, a heteroaryl group is a 5-membered heteroaryl. In another embodiment, a heteroaryl group is a 6-membered heteroaryl.

The term "heteroarylene," as used herein, refers to a heteroaryl group, as defined above, wherein one of the heteroaryl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of heteroarylene groups include:



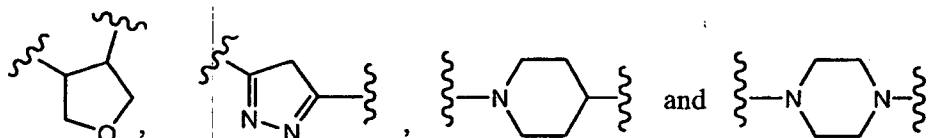
The term "heterocycloalkyl," as used herein, refers to a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising 3 to about 10 ring atoms, wherein from 1 to 4 of the ring atoms are independently O, S or N and the remainder of the ring atoms are carbon atoms. In one embodiment, a heterocycloalkyl group has from about 5 to about 10 ring atoms. In another embodiment, a heterocycloalkyl group has 5 or 6 ring atoms. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Any -NH group in a heterocycloalkyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) group and the like; such protected heterocycloalkyl groups are considered part of this invention. A heterocycloalkyl group can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein below. The nitrogen or sulfur atom of the heterocycloalkyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of monocyclic heterocycloalkyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like. A ring carbon atom of a heterocycloalkyl group may be functionalized as a carbonyl group. An illustrative example of such a heterocycloalkyl group is pyrrolidonyl:



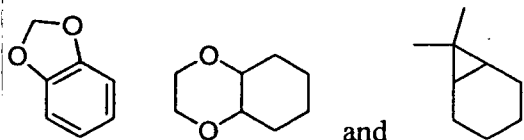
20

In one embodiment, a heterocycloalkyl group is unsubstituted. In another embodiment, a heterocycloalkyl group is a 5-membered heterocycloalkyl. In another embodiment, a heterocycloalkyl group is a 6-membered heterocycloalkyl.

The term "cycloalkylene," as used herein, refers to a cycloalkyl group, as defined above, wherein one of the cycloalkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a bond. Non-limiting examples of cycloalkylene groups include:



The term "ring system substituent," as used herein, refers to a substituent group attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, -alkylene-aryl, -alkylene-heteroaryl, -alkenylene-heteroaryl, -alkynylene-heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, haloalkyl, -O-alkyl, -alkylene-O-alkyl, -O-aryl, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, -C(O)O-alkyl, -C(O)O-aryl, -C(O)O-alkylene-aryl, -S(O)-alkyl, -S(O)₂-alkyl, -S(O)-aryl, -S(O)₂-aryl, -S(O)-heteroaryl, -S(O)₂-heteroaryl, -S-alkyl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -S-alkylene-aryl, -S-alkylene-heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alkyl), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alkyl-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- and -SO₂NY₁Y₂, wherein Y₁ and Y₂ can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and -alkylene-aryl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylenedioxy, ethylenedioxy, -C(CH₃)₂- and the like which form moieties such as, for example:



"Halo" means -F, -Cl, -Br or -I. In one embodiment, halo is -Cl or -F. In another embodiment, halo is -F.

The term "haloalkyl," as used herein, refers to an alkyl group as defined above, wherein one or more of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with a halogen. In one

21

embodiment, a haloalkyl group has from 1 to 6 carbon atoms. In another embodiment, a haloalkyl group is substituted with from 1 to 3 F atoms. Non-limiting examples of haloalkyl groups include $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ and $-\text{CCl}_3$.

The term "hydroxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group as defined above, wherein one or more of the alkyl group's hydrogen atoms has been replaced with an $-\text{OH}$ group. In one embodiment, a hydroxyalkyl group has from 1 to 6 carbon atoms. Non-limiting examples of hydroxyalkyl groups include $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ and $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

The term "alkoxy" as used herein, refers to an $-\text{O}$ -alkyl group, wherein an alkyl group is as defined above. Non-limiting examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy and t-butoxy. An alkoxy group is bonded via its oxygen atom.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound" or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of the compound after being isolated from a synthetic process (e.g. from a reaction mixture), or natural source or combination thereof. Thus, the term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of the compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan (e.g., chromatography, recrystallization and the like), in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those

22

with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R², etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula (I) or (II), its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein.

A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. The term "prodrug" means a compound (e.g., a drug precursor) that is transformed *in vivo* to yield a Polycyclic Guanine Derivative or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (e.g., by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a Polycyclic Guanine Derivative or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di

23

(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl, and the like.

Similarly, if a Polycyclic Guanine Derivative contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkyl, α -amino(C₁-C₄)alkylene-aryl, arylacyl and α -aminoacyl, or α -aminoacyl- α -aminoacyl, where each α -aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a Polycyclic Guanine Derivative incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α -aminoacyl, —C(OH)C(O)OY¹ wherein Y¹ is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, —C(OY²)Y³ wherein Y² is (C₁-C₄) alkyl and Y³ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy (C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N—or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, —C(Y⁴)Y⁵ wherein Y⁴ is H or methyl and Y⁵ is mono-N—or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H₂O.

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J.*

24

Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech*, 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof) at a higher than room temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I. R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

10 The Polycyclic Guanine Derivatives can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a Polycyclic Guanine Derivative herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a Polycyclic Guanine Derivative contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula (I) or (II) may be formed, for example, by reacting a Polycyclic Guanine Derivative with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics*



(1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamine, t-butyl amine, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

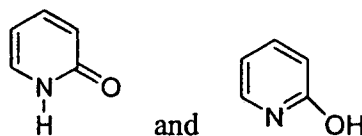
Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy group of a hydroxyl compound, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, sec-butyl or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C₁₋₂₀ alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C₆₋₂₄)acyl glycerol.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Stereochemically pure

26

compounds may also be prepared using chiral starting materials or by employing salt resolution techniques. Also, some of the Polycyclic Guanine Derivatives may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of chiral HPLC column.

- 5 It is also possible that the Polycyclic Guanine Derivatives may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. For example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention and it is understood that tautomeric forms such as, for example, the moieties:



- 10 are considered equivalent in certain embodiments of this invention.

- All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, hydrates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which
15 may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). (For example, if a Polycyclic Guanine Derivative incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and
20 imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.)

- Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms
25 "salt", "solvate", "ester", "prodrug" and the like, is intended to apply equally to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

- The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are
30 replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into

compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively.

Certain isotopically-labelled Polycyclic Guanine Derivatives (e.g., those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased in vivo half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled Polycyclic Guanine Derivatives can generally be prepared using synthetic chemical procedures analogous to those disclosed herein for making the Compounds of Formulas (I) and (II), by substituting an appropriate isotopically labelled starting material or reagent for a non-isotopically labelled starting material or reagent.

Polymorphic forms of the Polycyclic Guanine Derivatives, and of the salts, solvates, hydrates, esters and prodrugs of the Polycyclic Guanine Derivatives, are intended to be included in the present invention.

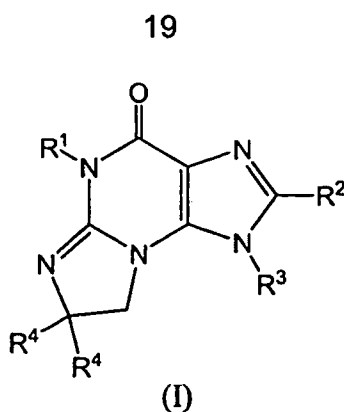
The following abbreviations are used below and have the following meanings: *t*-butyl is tertiary butyl, DIPEA is diisopropylethylamine, DMA is *N,N*-dimethylacetamide, DME is dimethoxyethane, DMF is *N,N*-dimethylformamide, DMSO is dimethylsulfoxide, EtOAc is ethyl acetate, EtOH is ethanol, Et₃N is triethylamine, *i*-Pr is isopropyl, LCMS is liquid chromatography mass spectrometry, MeOH is methanol, NaOMe is sodium methoxide, NBS is *N*-bromosuccinimide, NMP is *N*-methylpyrrolidone, NMR is nuclear magnetic resonance, Ph is phenyl and THF is tetrahydrofuran.

The Polycyclic Guanine Derivatives

The present invention provides Polycyclic Guanine Derivatives of formulas (I) and (II), compositions thereof and methods of use thereof for treating or preventing a Condition in a patient.

The Polycyclic Guanine Derivatives of Formula (I)

In one embodiment, the present invention provides compound having the formula:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are defined above for the Compounds of Formula (I).

In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl.

In another embodiment, R^1 is ethyl.

In one embodiment, R^2 is aryl.

In another embodiment, R^2 is $-alkylene-aryl$.

In another embodiment, R^2 is heteroaryl.

In another embodiment, R^2 is heterocycloalkyl.

In one embodiment, R^2 is phenyl, which can be substituted with R^5 .

In another embodiment, R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 .

In another embodiment, R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 .

In another embodiment, R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^5 .

In one embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is heteroaryl and B is alkyl, aryl, $-alkylene-aryl$, heterocycloalkyl or heteroaryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is heteroaryl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is 6-membered heteroaryl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In still another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is pyridyl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

29

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is heteroaryl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In yet another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is 6-membered heteroaryl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein A is pyridyl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In a further embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is heteroaryl and A is alkyl, aryl, -alkylene-aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is heteroaryl and A is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In one embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is 6-membered heteroaryl and A is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

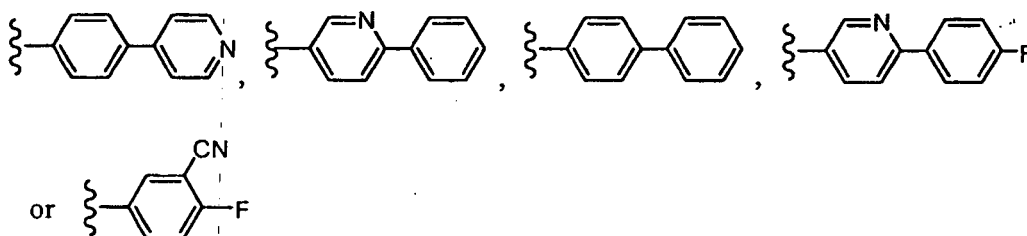
In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is pyridyl and A is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is heteroaryl and A is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In still another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is 6-membered heteroaryl and A is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is pyridyl and A is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

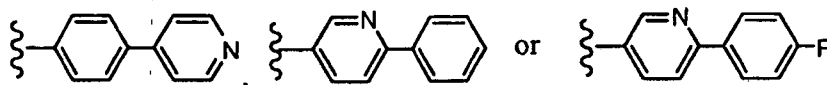
In one embodiment, R^2 is:



In another embodiment, R^2 is:

30

21



In one embodiment, R^3 is -alkylene-aryl, or -alkylene-heterocycloalkyl, wherein an aryl or heterocycloalkyl group can be optionally substituted with R^7 .

In another embodiment, R^3 is -alkylene-aryl, or -alkylene-heterocycloalkyl, wherein an aryl or heterocycloalkyl group can be optionally substituted with R^7 , wherein R^7 represents from 1 to 3 halo groups, which can be the same or different.

In one embodiment, R^3 is -alkylene-aryl.

In another embodiment, R^3 is -alkylene-cycloalkyl.

In another embodiment, R^3 is -CH₂-aryl.

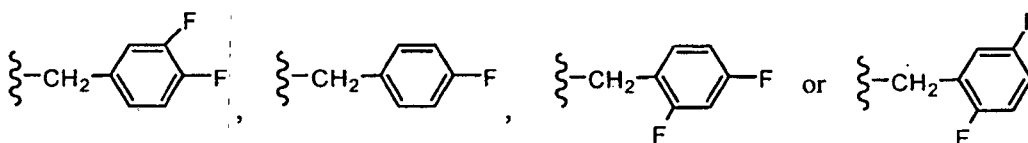
In still another embodiment, R^3 is -CH₂-phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .

In another embodiment, R^3 is -CH₂-phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

In another embodiment, R^3 is -CH₂-phenyl, wherein the phenyl group is monosubstituted with one F atom.

In another embodiment, R^3 is -CH₂-phenyl, wherein the phenyl group is disubstituted with two F atoms.

In one embodiment, R^3 is:



In yet another embodiment, R^3 is -CH₂-cycloalkyl.

In a further embodiment, R^3 is -CH₂-cyclobutyl or -CH₂-cyclohexyl.

In one embodiment, each occurrence of R^4 is independently H or -C₁-C₆ alkyl.

In another embodiment, each occurrence of R^4 is independently H, methyl, isopropyl, sec-butyl or t-butyl.

In another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is -C₁-C₆ alkyl.

In still another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is methyl, isopropyl, sec-butyl or t-butyl.

In yet another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is isopropyl.

In another embodiment, each occurrence of R^4 is -C₁-C₆ alkyl.

31

In still another embodiment, each occurrence of R^4 is methyl.

In one embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is cycloalkyl.

In another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is cyclopropyl.

5 In one embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group.

In another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5-membered cycloalkyl group.

In another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 6-membered cycloalkyl group.

10 In still another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5-membered cycloalkyl group which is fused to a benzene ring.

15 In yet another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 6-membered cycloalkyl group which is fused to a benzene ring.

In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl and R^2 is phenyl, which can be substituted with R^5 .

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl and R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 .

20 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl and R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 .

In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl and R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^5 .

25 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl, which can be substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl; which can be optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .

30 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl; which can be optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .

32

In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl; which are optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with 1 or 2 F atoms.

5 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl; which can be substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl; which can be optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

10 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl; which can be optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl; which are optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

15 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl; which can be substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl.

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl; which can be optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl.

20 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl; which can be optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl.

In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl; which are optionally substituted with R^5 ; and R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl.

25 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl; which can be substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 ; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl; which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 ; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

30 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl; which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 ; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

33

In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl; which are optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

5 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl; which can be substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl; which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

10 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl; which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

15 In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl; which are optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl; which can be substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

20 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl; which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

25 In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl; which are optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -cyclohexyl or $-CH_2$ -cyclobutyl; and each R^4 group is independently selected from H and C_1-C_6 alkyl.

30 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl; which can be substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 ; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

34

In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 ; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

5 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 ; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

10 In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

15 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl, which can be substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

20 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

25 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

30 In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

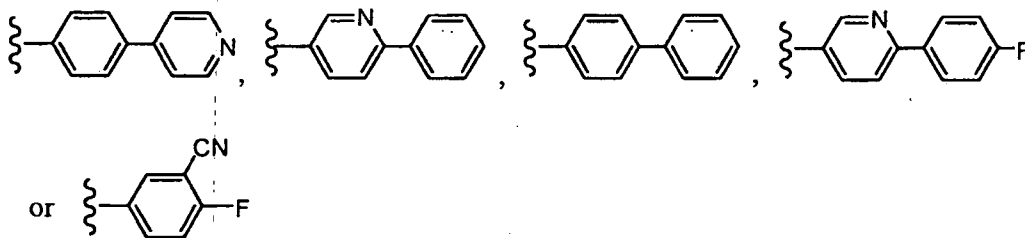
In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is phenyl, which can be substituted with R^5 ; R^3 is $-\text{CH}_2\text{-cyclohexyl}$ or $-\text{CH}_2\text{-cyclobutyl}$; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

5 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-\text{CH}_2\text{-cyclohexyl}$ or $-\text{CH}_2\text{-cyclobutyl}$; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

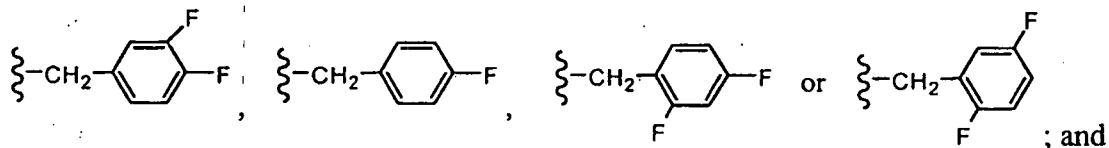
10 In another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-\text{CH}_2\text{-cyclohexyl}$ or $-\text{CH}_2\text{-cyclobutyl}$; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

15 In still another embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl; R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^5 ; R^3 is $-\text{CH}_2\text{-cyclohexyl}$ or $-\text{CH}_2\text{-cyclobutyl}$; and both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

In one embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



R^3 is:

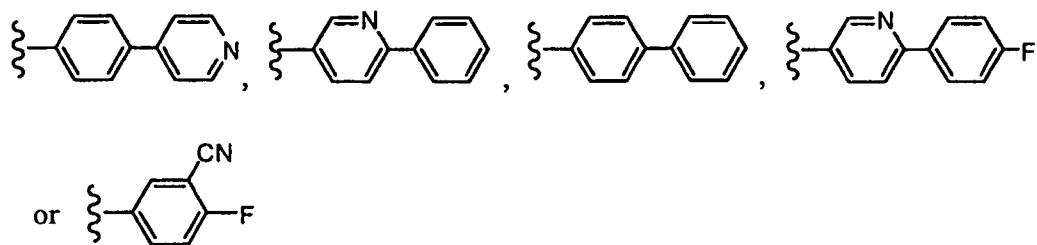
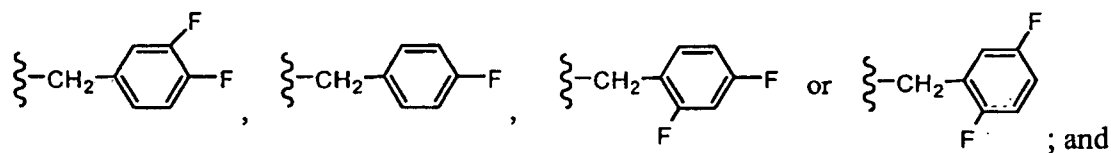


both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

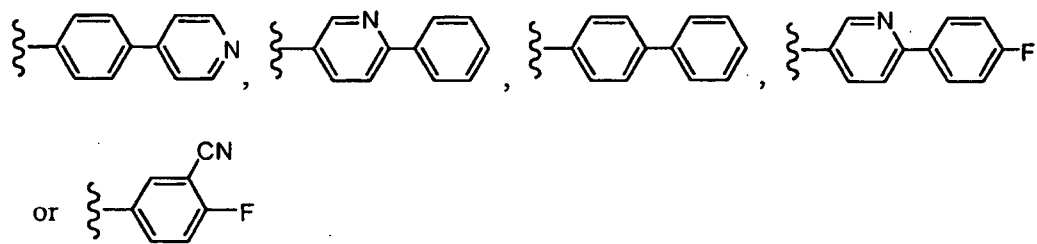
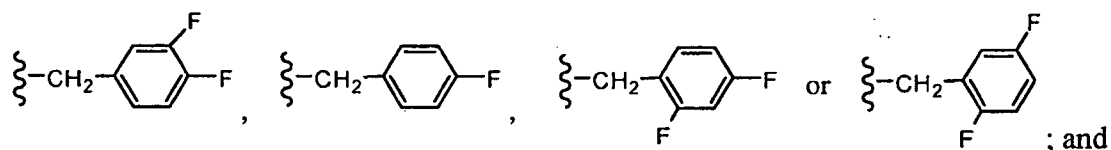
In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:

36

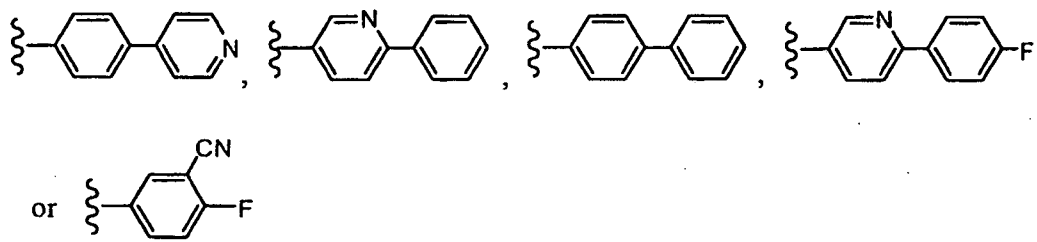
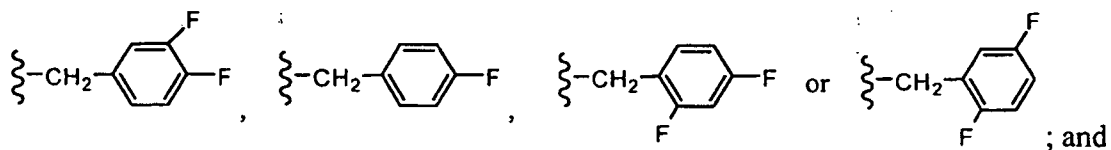
27

R³ is:each R⁴ groups is independently -C₁-C₆ alkyl.

5

In another embodiment, R¹ is methyl or ethyl; R² is:R³ is:each R⁴ groups is methyl.

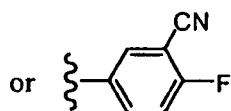
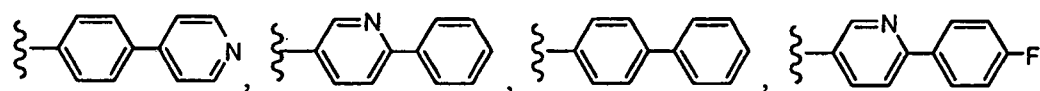
10

In still another embodiment, R¹ is methyl or ethyl; R² is:R³ is:one R⁴ group is H and the other R⁴ group is -C₁-C₆ alkyl.

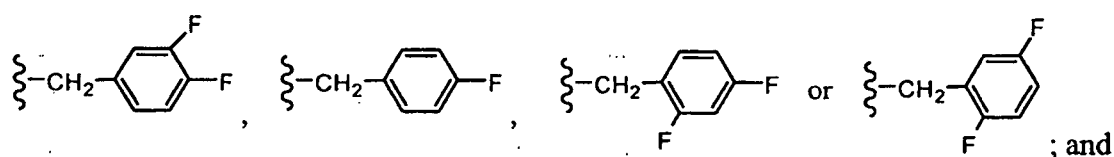
37

28

In yet another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



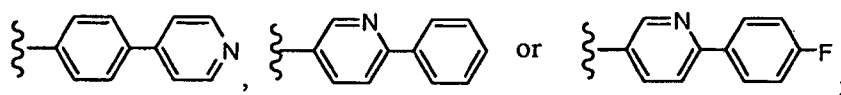
R^3 is:



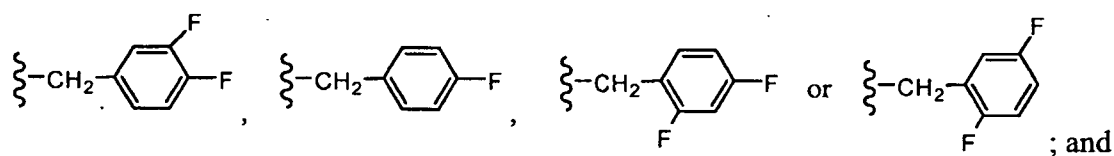
5

one R^4 group is H and the other R^4 group is isopropyl.

In one embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



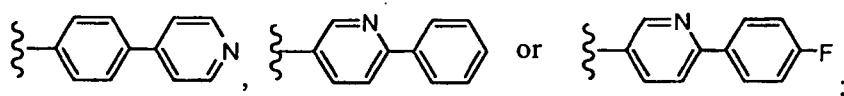
R^3 is:



10

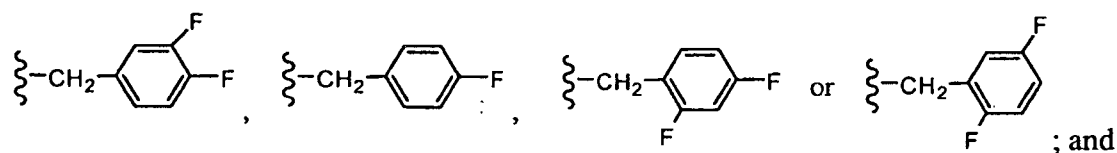
both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5- or 6-membered cycloalkyl ring, which may be optionally fused with a benzene ring.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



15

R^3 is:

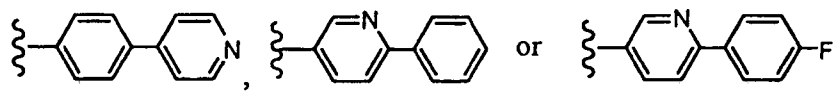
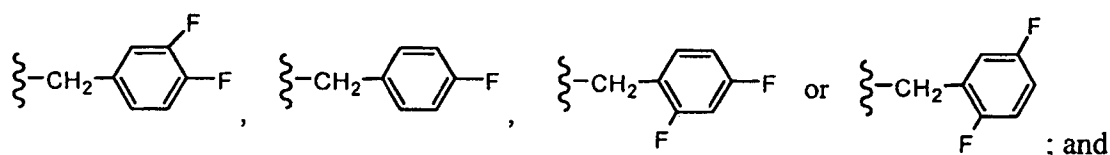


each R^4 groups is independently $-C_1-C_6$ alkyl.

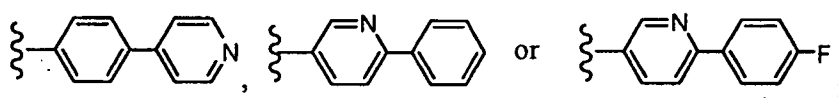
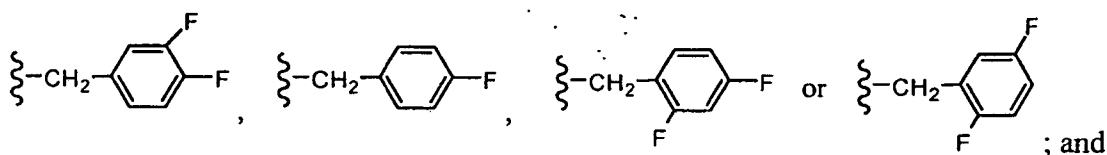
In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:

38

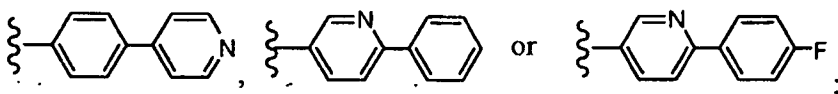
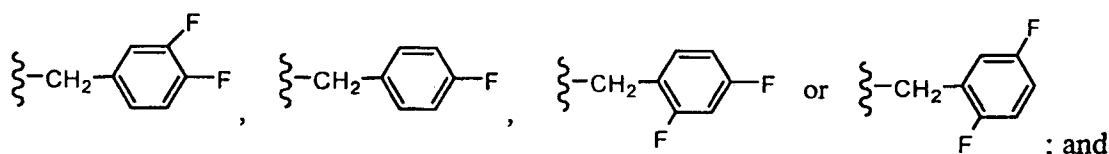
29

R³ is:each R⁴ groups is methyl.

5

In still another embodiment, R¹ is methyl or ethyl; R² is:R³ is:one R⁴ group is H and the other R⁴ group is -C₁-C₆ alkyl.

10

In yet another embodiment, R¹ is methyl or ethyl; R² is:R³ is:15 one R⁴ group is H and the other R⁴ group is isopropyl.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (I), variables R¹, R², R³ and R⁴ are selected independently of each other.

In another embodiment, a compound of formula (I) is in purified form.

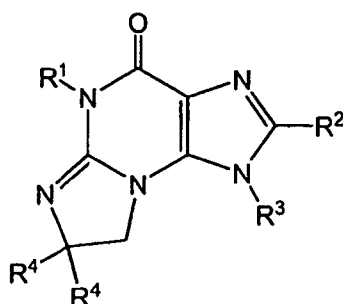
In another embodiment, a compound of formula (I) can be an antagonist of P2X₇.

20

In one embodiment, the compounds of formula (I) have the formula (Ia):

39

30



(Ia)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof,
wherein:

5 R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl;

R^2 is $-A-B$,

A is alkyl, aryl, $-alkylene-aryl$, heterocycloalkyl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted with R^5 ;

10 B is alkyl, aryl, $-alkylene-aryl$, heterocycloalkyl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted with R^5 such that at least one of A and B is heteroaryl;

R^3 is $-alkylene-aryl$, wherein the aryl moiety can be optionally substituted with R^7 ;

each occurrence of R^4 is independently H or $-C_1-C_6$ alkyl, or both R^4 groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group, which can be optionally fused with a benzene ring;

15 R^5 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-S(O)_2NHR^6$, $-OH$, $-O-alkyl$, haloalkyl, $-O-haloalkyl$ and $-NHC(O)N(R^6)_2$, where an aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with up to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, $-C(O)OR^6$ and $-C(O)N(R^6)_2$;

20 each occurrence of R^6 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl, aryl or heterocycloalkyl;

R^7 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, aryl, $-N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ and haloalkyl; and

each occurrence of R^8 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl or aryl.

25 In one embodiment, R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl.

In another embodiment, R^1 is ethyl.

In one embodiment, R^2 is aryl.

40

In another embodiment, R^2 is -alkylene-aryl.

In another embodiment, R^2 is heteroaryl.

In another embodiment, R^2 is heterocycloalkyl.

In one embodiment, R^2 is phenyl, which can be substituted with R^5 .

5 In another embodiment, R^2 is benzyl, which can be optionally substituted with R^5 .

In another embodiment, R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 .

In another embodiment, R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^5 .

10 In one embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is heteroaryl and B is alkyl, aryl, -alkylene-aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is heteroaryl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

15 In another embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is 6-membered heteroaryl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In still another embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is pyridyl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

20 In another embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is heteroaryl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In yet another embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is 6-membered heteroaryl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

25 In another embodiment, R^2 is -A-B, wherein A is pyridyl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In a further embodiment, R^2 is -A-B, wherein B is heteroaryl and A is alkyl, aryl, -alkylene-aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

30 In another embodiment, R^2 is -A-B, wherein B is heteroaryl and A is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In one embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is 6-membered heteroaryl and A is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

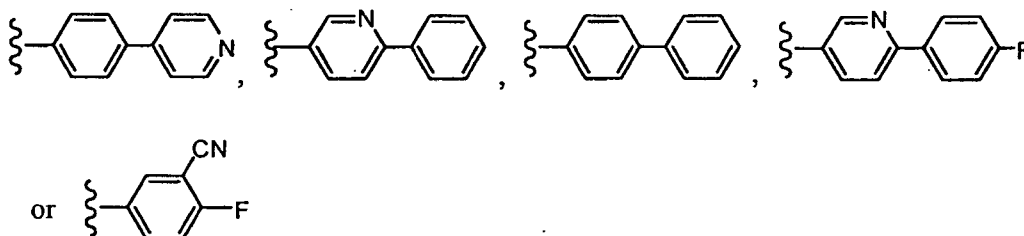
5 In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is pyridyl and A is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is heteroaryl and A is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

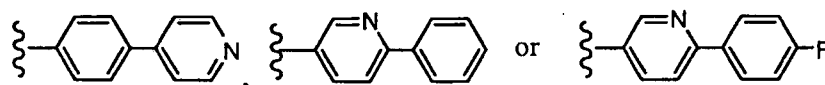
10 In still another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is 6-membered heteroaryl and A is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In another embodiment, R^2 is $-A-B$, wherein B is pyridyl and A is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I).

In one embodiment, R^2 is:



15 In another embodiment, R^2 is:



In another embodiment, R^3 is $-\text{CH}_2\text{-aryl}$.

In still another embodiment, R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .

20 In another embodiment, R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

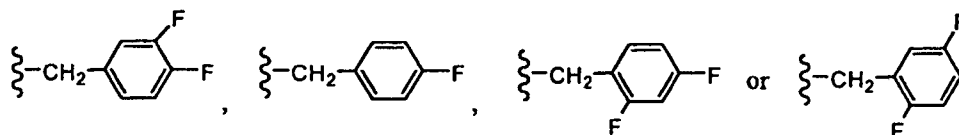
In yet another embodiment, R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is monosubstituted with one F atom.

25 In another embodiment, R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is disubstituted with two F atoms.

In another embodiment, R^3 is:

A2

33



In one embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A is heteroaryl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A is aryl and B is heteroaryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A is heteroaryl and B is aryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

In still another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A is aryl and B is heteroaryl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A is pyridyl and B is phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

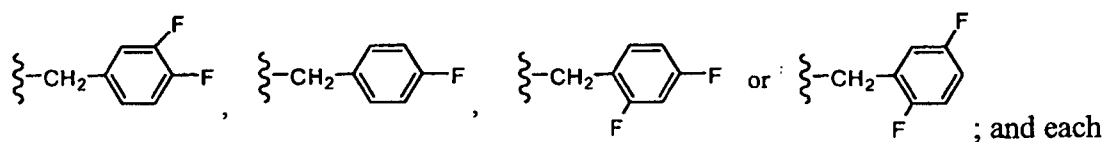
In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A is phenyl and B is pyridyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

In yet another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A and B are each pyridyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

In a further embodiment, R^1 is methyl or ethyl; A and B are each phenyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R^3 is $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

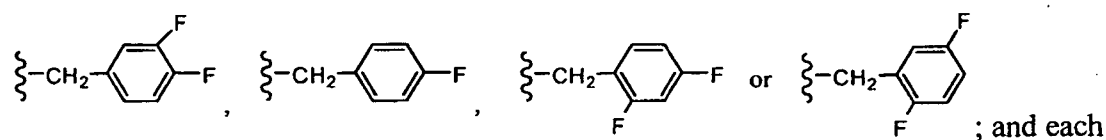
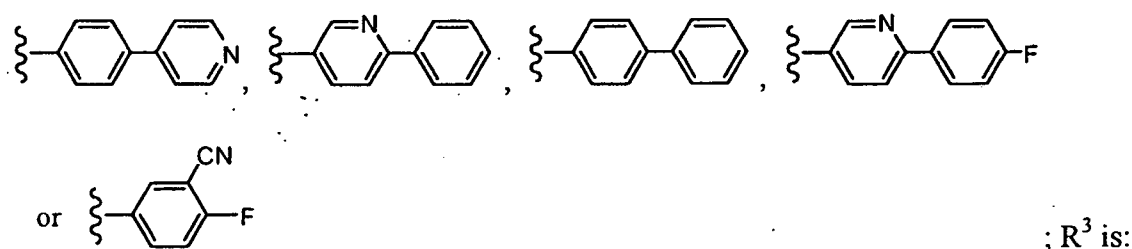
CH₂-phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms; and each occurrence of R⁴ is independently H, methyl or isopropyl.

In one embodiment, R¹ is methyl or ethyl; one of A and B is pyridyl and the other is phenyl or pyridyl, wherein A and B can be optionally substituted as set forth above for the compounds of formula (I); R³ is:



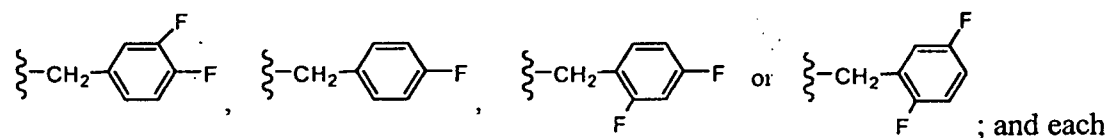
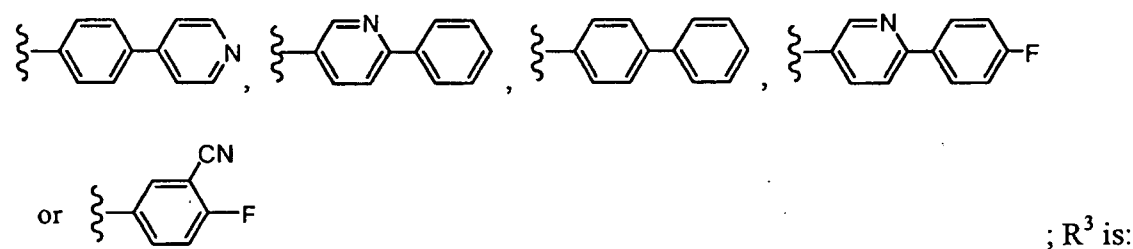
occurrence of R⁴ is independently H, methyl or isopropyl.

In another embodiment, R¹ is methyl or ethyl; R² is:



occurrence of R⁴ is independently H, methyl or isopropyl.

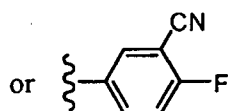
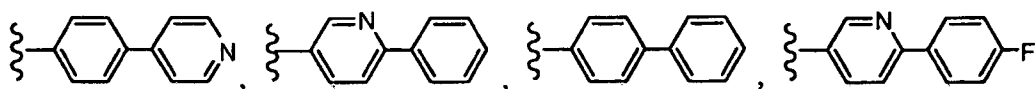
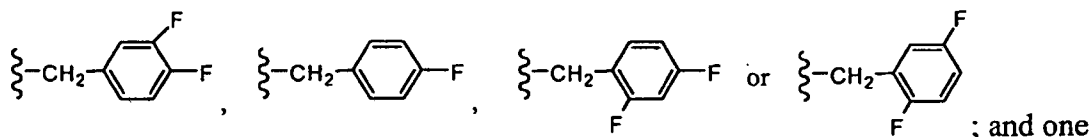
In another embodiment, R¹ is methyl or ethyl; R² is:



occurrence of R⁴ is methyl.

35

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:

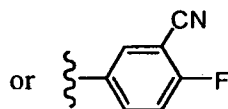
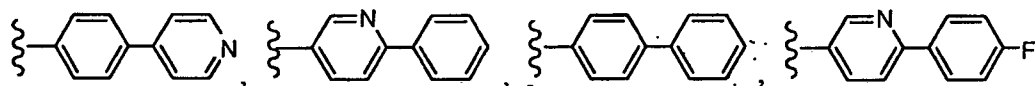
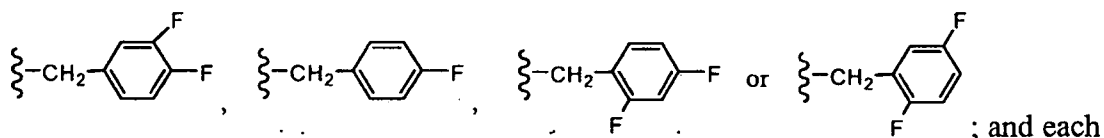
; R^3 is:

; and one

occurrence of R^4 is H, and the other occurrence of R^4 is isopropyl.

5

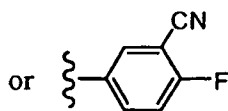
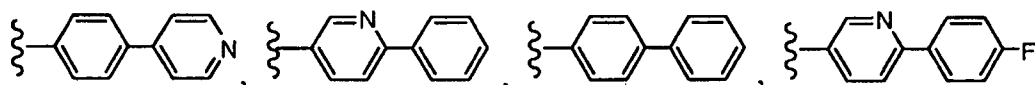
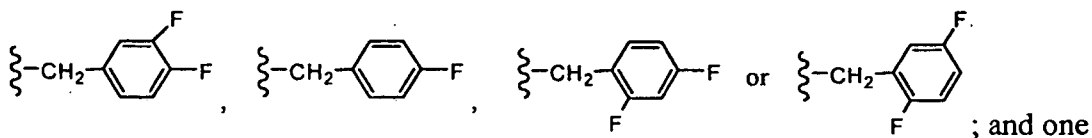
In another embodiment, R^1 is ethyl; R^2 is:

; R^3 is:

; and each

occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

In another embodiment, R^1 is ethyl; R^2 is:

; R^3 is:

; and one

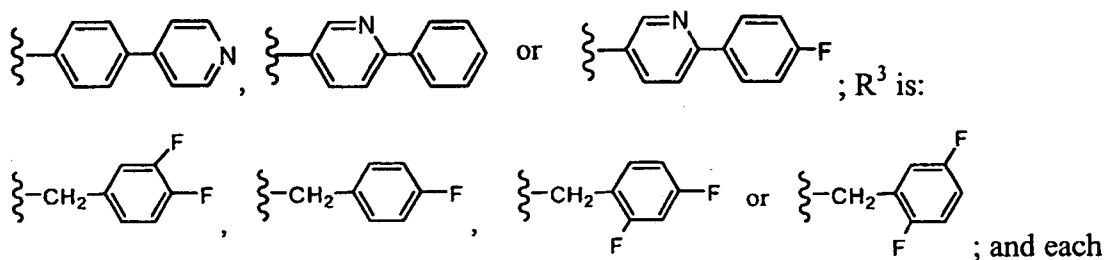
occurrence of R^4 is H, and the other occurrence of R^4 is isopropyl.

10

y/s

36

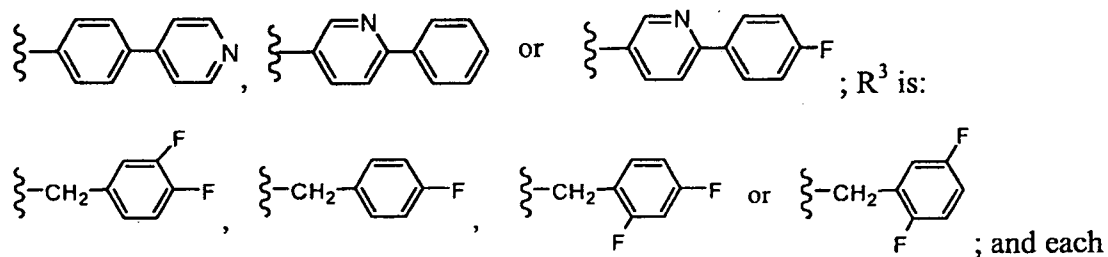
In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

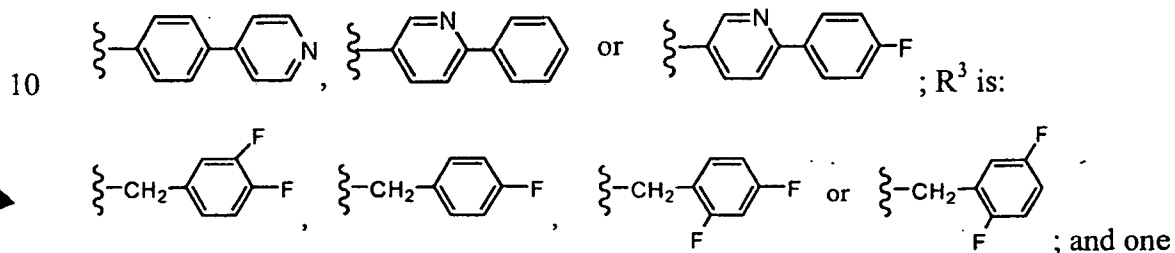
5

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



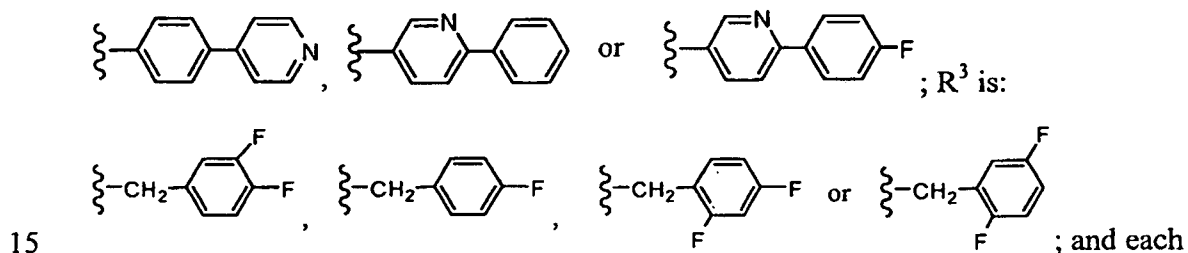
occurrence of R^4 is methyl.

In another embodiment, R^1 is methyl or ethyl; R^2 is:



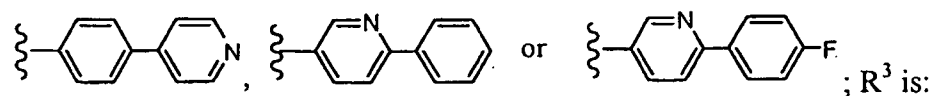
occurrence of R^4 is H, and the other occurrence of R^4 is isopropyl.

In another embodiment, R^1 is ethyl; R^2 is:



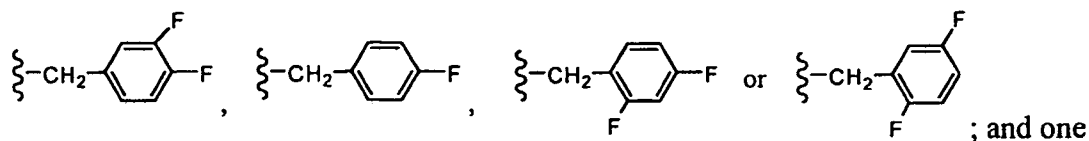
occurrence of R^4 is independently H, methyl or isopropyl.

In another embodiment, R^1 is ethyl; R^2 is:



46

37



occurrence of R^4 is H, and the other occurrence of R^4 is isopropyl.

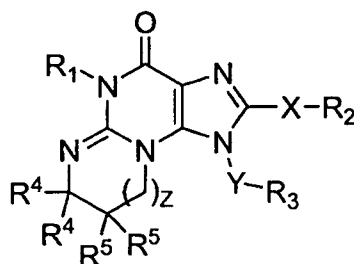
In one embodiment, for the Compounds of Formula (Ia), variables R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are selected independently of each other.

In another embodiment, a compound of formula (Ia) is in purified form.

In another embodiment, a compound of formula (Ia) can be an antagonist of P2X₇.

The Polycyclic Guanine Derivatives of Formula (II)

In another embodiment, the present invention provides Polycyclic Guanine Derivatives of Formula (II):



(II)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof, wherein X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and z are defined above for the Compounds of Formula (II).

In one embodiment z is 0. In another embodiment, z is 1.

In one embodiment, X is absent

In another embodiment, X is arylene.

In another embodiment, X is alkylene.

In still another embodiment, X is alkenylene.

In another embodiment, X is alkynylene.

In another embodiment, X is cycloalkylene.

In another embodiment, X is heterocycloalkylene.

In still another embodiment, X is heteroarylene.

In yet another embodiment, X is -S-.

In one embodiment, X is -NH-.

38

In another embodiment, X is $-O-$.

In another embodiment, X is $-CH_2-$.

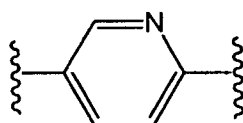
In another embodiment, X is $-CH_2CH_2-$.

In another embodiment, X is $-C\equiv C-$.

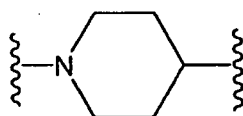
In still another embodiment, X is:



In yet another embodiment, X is:



In a further embodiment, X is:



In another embodiment, X is:



In one embodiment, Y is absent

In another embodiment, Y is arylene.

In another embodiment, Y is alkylene.

In still another embodiment, Y is alkenylene.

In another embodiment, Y is alkynylene.

In another embodiment, Y is cycloalkylene.

In another embodiment, Y is heterocycloalkylene.

In still another embodiment, Y is heteroarylene.

In yet another embodiment, Y is $-S-$.

In one embodiment, Y is $-NH-$.

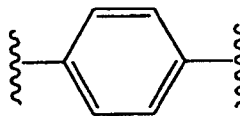
In another embodiment, Y is $-O-$.

In another embodiment, Y is $-CH_2-$.

In still another embodiment, Y is:

128

39



In one embodiment, R^1 is alkyl.

In another embodiment, R^1 is $-\text{alkylene}-N(R^7)_2$.

In still another embodiment, R^1 is aryl.

5 In yet another embodiment, R^1 is cycloalkyl.

In one embodiment, R^1 is heteroaryl.

In another embodiment, R^1 is heterocycloalkyl.

In another embodiment, R^1 is hydroxyalkyl.

In still another embodiment, R^1 is haloalkyl.

10 In a further embodiment, R^1 is $-\text{alkylene-alkoxy}$.

In one embodiment, R^1 is $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

In another embodiment, R^1 is methyl.

In still another embodiment, R^1 is ethyl.

In still another embodiment, R^1 is $-\text{alkylene-aryl}$.

15 In yet another embodiment, R^1 is $-\text{alkylene-cycloalkyl}$.

In one embodiment, R^1 is $-\text{alkylene-heteroaryl}$.

In another embodiment, R^1 is $-\text{alkylene-heterocycloalkyl}$.

In one embodiment, R^2 is H

In another embodiment, R^2 is alkyl

20 In another embodiment, R^2 is heteroaryl.

In yet another embodiment, R^2 is cycloalkyl.

In another embodiment, R^2 is heterocycloalkyl.

In a further embodiment, R^2 is aryl.

In another embodiment, R^2 is hydroxyalkyl.

25 In another embodiment, R^2 is haloalkyl.

In another embodiment, R^2 is $-\text{N}(R^7)_2$.

In still another embodiment, R^2 is phenyl.

In still another embodiment, R^2 is pyridyl.

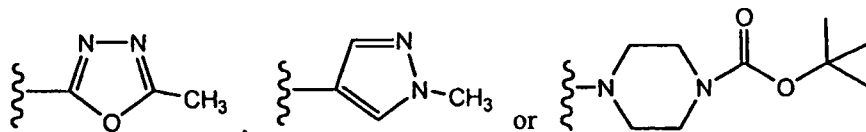
In another embodiment, R^2 is furazanyl.

30 In another embodiment, R^2 is imidazolyl.

In another embodiment, R^2 is 4-fluoropyridyl,

119

40



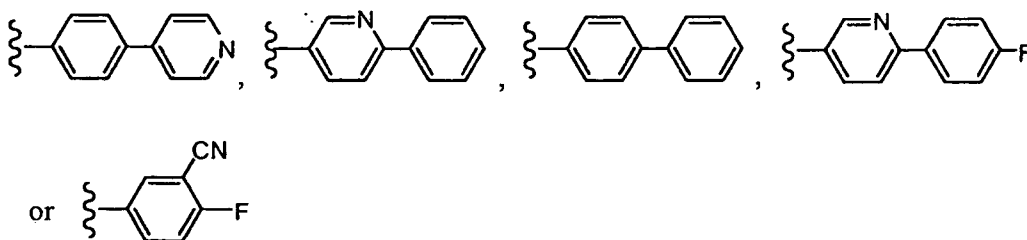
In one embodiment, X is absent and R^2 is phenyl, which can be optionally substituted with R^6 .

5 In another embodiment, $-X-R^2$ is benzyl, which can be optionally substituted with R^6 .

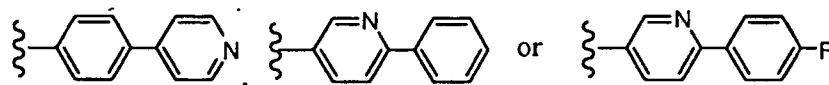
In another embodiment, X is absent and R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^6 .

In another embodiment, X is absent and R^2 is piperidinyl or piperazinyl, which are optionally substituted with R^6 .

10 In one embodiment, $-X-R^2$ is:



In another embodiment, $-X-R^2$ is:



In one embodiment, R^3 is H.

15 In another embodiment, R^3 is alkyl.

In another embodiment, R^3 is heteroaryl.

In yet another embodiment, R^3 is cycloalkyl.

In another embodiment, R^3 is heterocycloalkyl.

In a further embodiment, R^3 is aryl.

20 In another embodiment, R^3 is hydroxyalkyl.

In another embodiment, R^3 is haloalkyl.

In another embodiment, R^3 is $-N(R^7)_2$.

In another embodiment, R^3 is phenyl.

In another embodiment, R^3 is cyclobutyl.

25 In another embodiment, R^3 is cyclopentyl.

50

41

In still another embodiment, R^3 is cyclohexyl.

In yet another embodiment, R^3 is tetrahydrofuranyl.

In one embodiment, $-X-R^3$ is alkylene-aryl.

In another embodiment, $-X-R^3$ is -alkylene-cycloalkyl.

5 In another embodiment, $-X-R^3$ is $-\text{CH}_2$ -aryl.

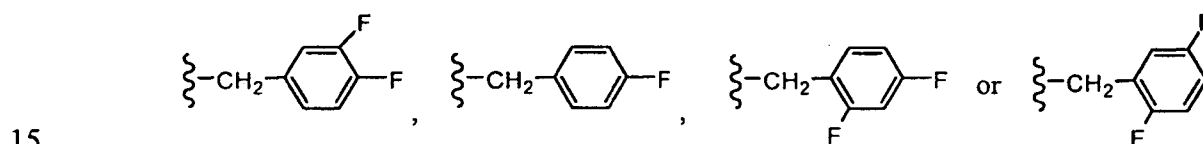
In still another embodiment, $-X-R^3$ is $-\text{CH}_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .

In another embodiment, $-X-R^3$ is $-\text{CH}_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is substituted with one or two F atoms.

10 In another embodiment, $-X-R^3$ is $-\text{CH}_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is monosubstituted with one F atom.

In another embodiment, $-X-R^3$ is $-\text{CH}_2$ -phenyl, wherein the phenyl group is disubstituted with two F atoms.

In one embodiment, $-X-R^3$ is:



In one embodiment, each occurrence of R^4 is independently H or $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

In another embodiment, each occurrence of R^4 is independently H, methyl, isopropyl, sec-butyl or t-butyl.

In another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

20 In still another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is methyl, isopropyl, sec-butyl or t-butyl.

In yet another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is isopropyl.

In another embodiment, each occurrence of R^4 is $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

In still another embodiment, each occurrence of R^4 is methyl.

25 In one embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is cycloalkyl.

In another embodiment, one occurrence of R^4 is H and the other is cyclopropyl.

In one embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group.

30 In another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5-membered cycloalkyl group.

51

In another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 6-membered cycloalkyl group.

In still another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 5-membered cycloalkyl group which is fused to a benzene ring.

In yet another embodiment, both R^4 groups, together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 6-membered cycloalkyl group which is fused to a benzene ring.

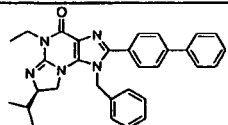
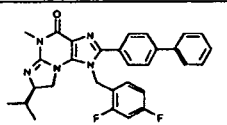
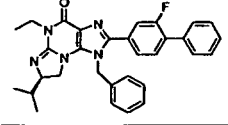
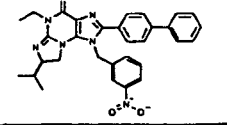
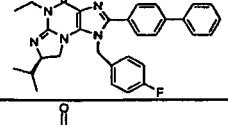
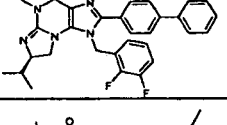
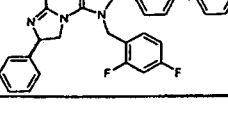
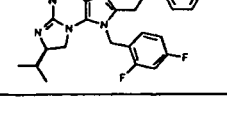
In one embodiment, a compound of formula (II) is a compound of formula (I) and it is to be understood that when a compound of formula (II) is a compound of formula (I), all embodiments listed above for the Compounds of Formula (I) also apply.

In one embodiment, for the Compounds of Formula (II), variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are selected independently of each other.

In another embodiment, a compound of formula (II) is in purified form.

In another embodiment, a compound of formula (II) can be an antagonist of P2X₇.

Non-limiting examples of the Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention include the following compounds:

No.	Structure	No.	Structure
1		23	
2		24	
3		25	
4		26	

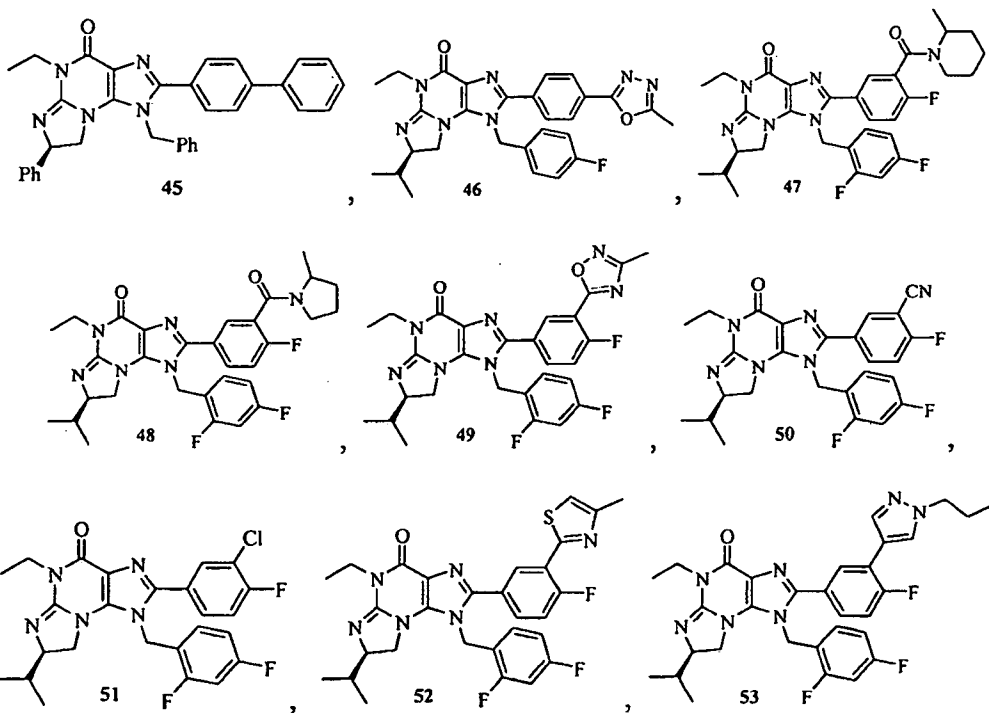
52

5		27	
6		28	
7		29	
8		30	
9		31	
10		32	
11		33	
12		34	
13		35	
14		36	
15		37	
16		38	

53

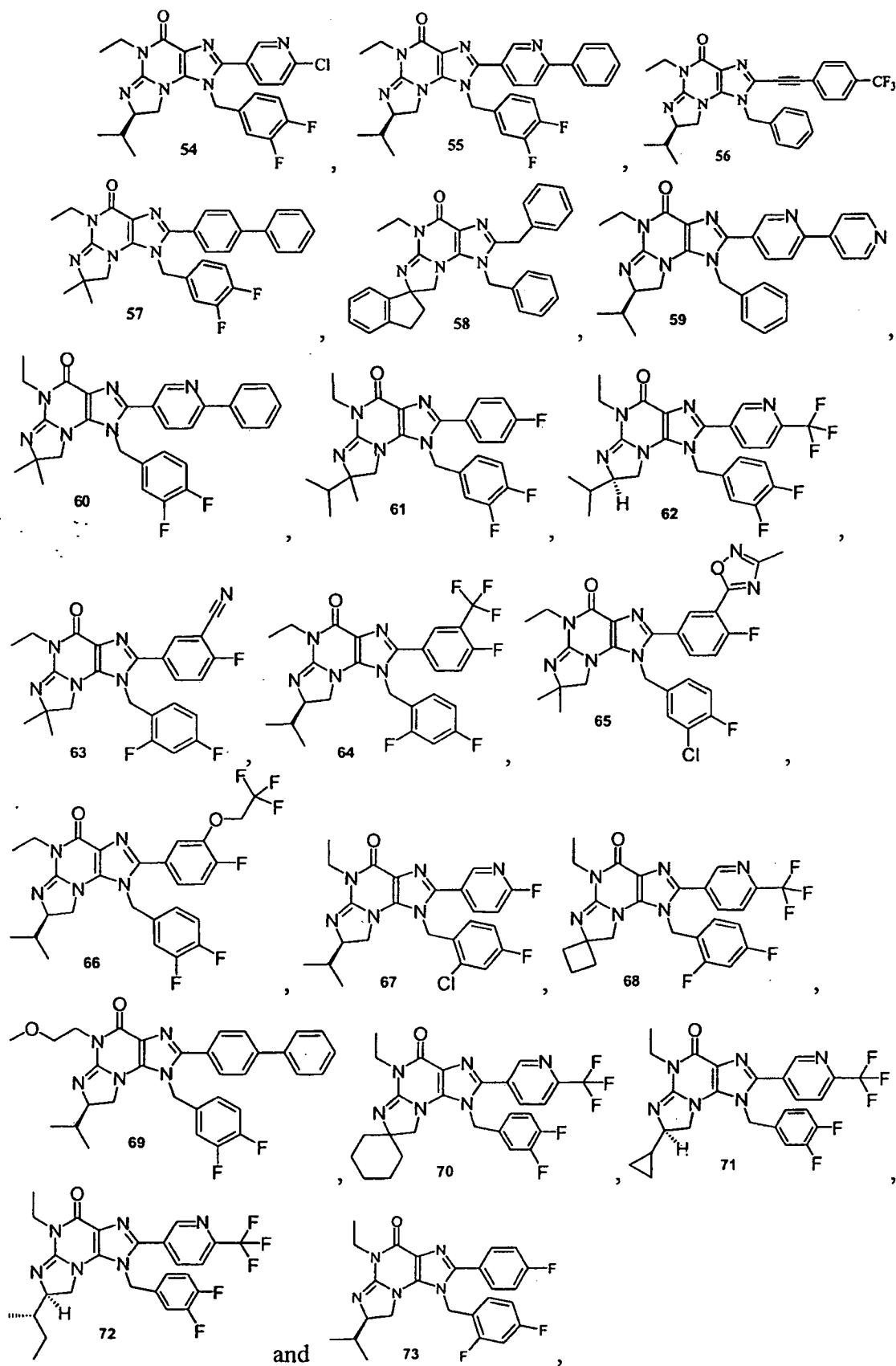
44

17		39	
18		40	
19		41	
20		42	
21		43	
22		44	



58

45

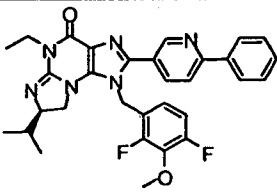
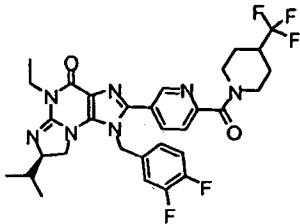
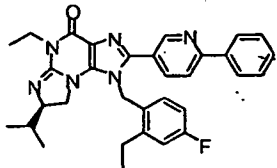
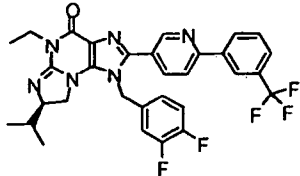
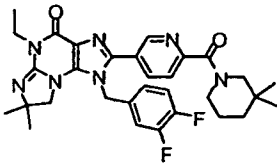
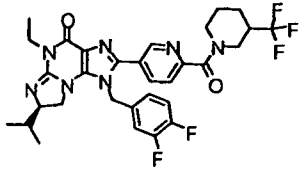
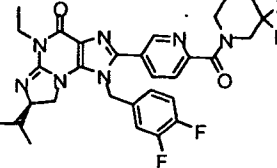
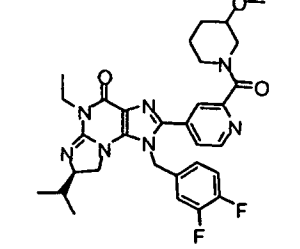
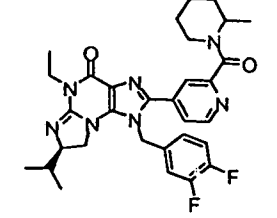
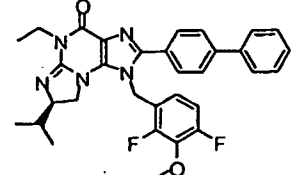
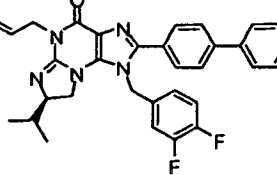
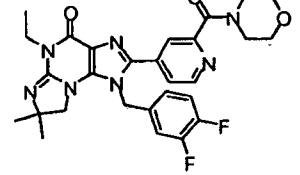


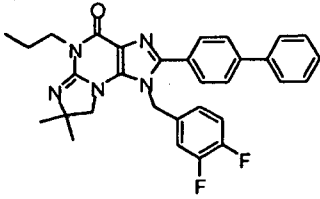
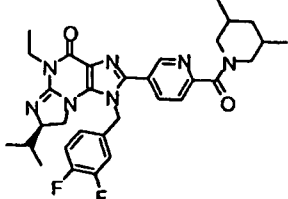
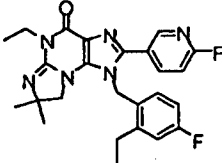
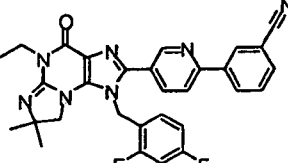
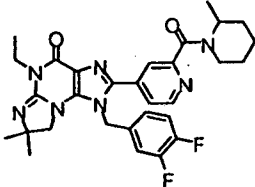
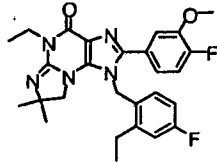
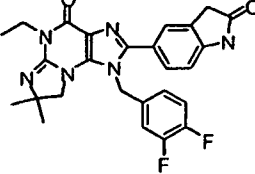
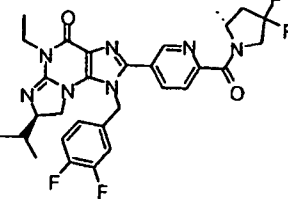
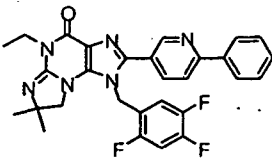
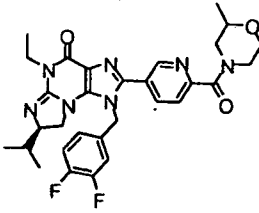
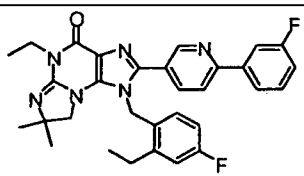
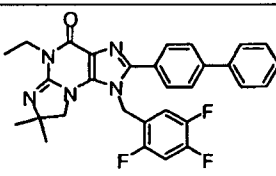
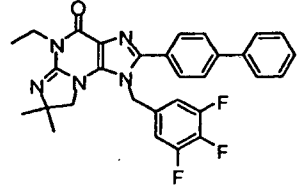
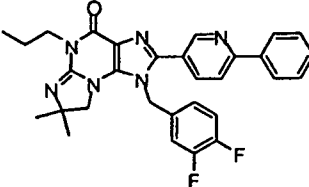
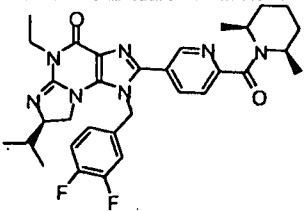
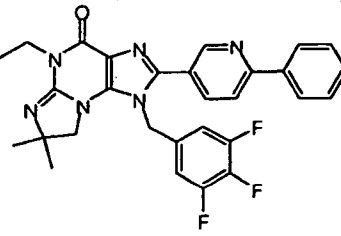
53

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof.

Additional illustrative examples of the Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention include, but are not limited to, the following compounds:

5

No.	Structure	No.	Structure
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

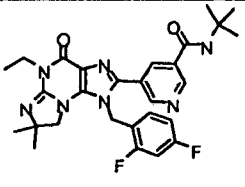
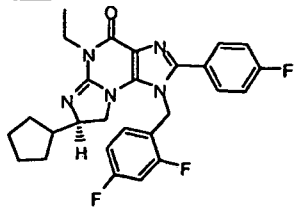
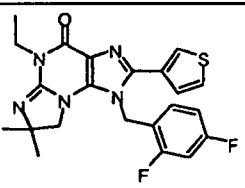
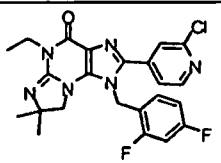
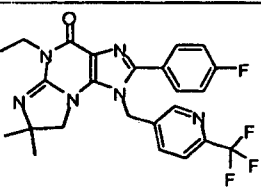
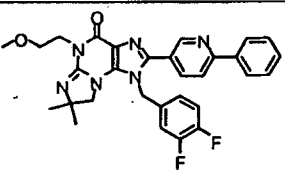
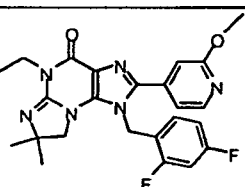
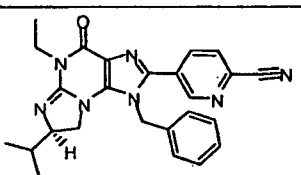
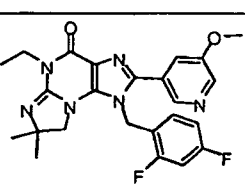
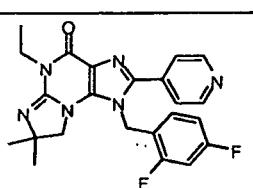
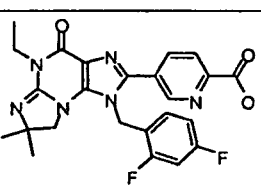
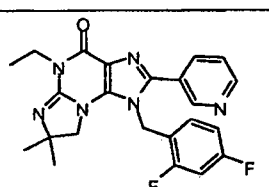
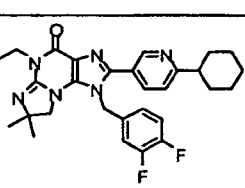
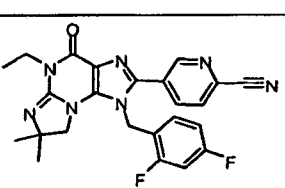
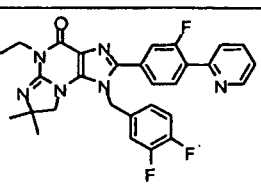
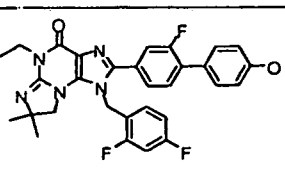
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	

57

102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

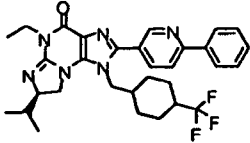
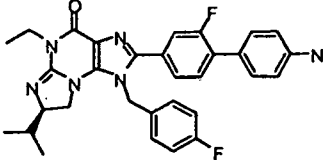
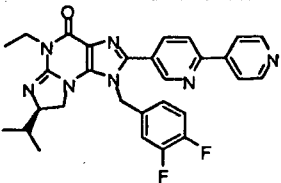
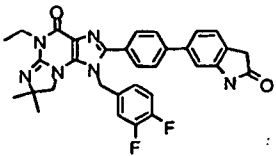
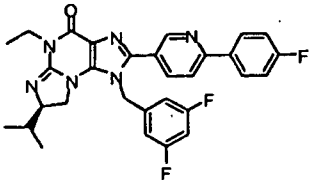
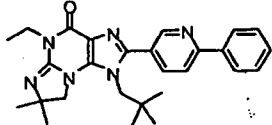
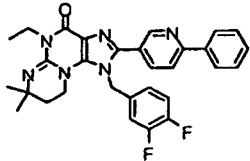
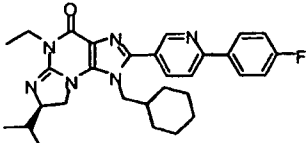
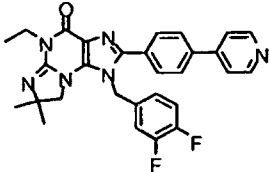
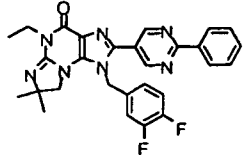
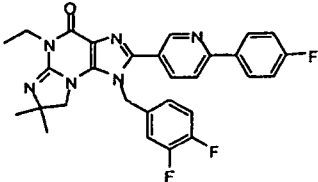
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

59

134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	



51

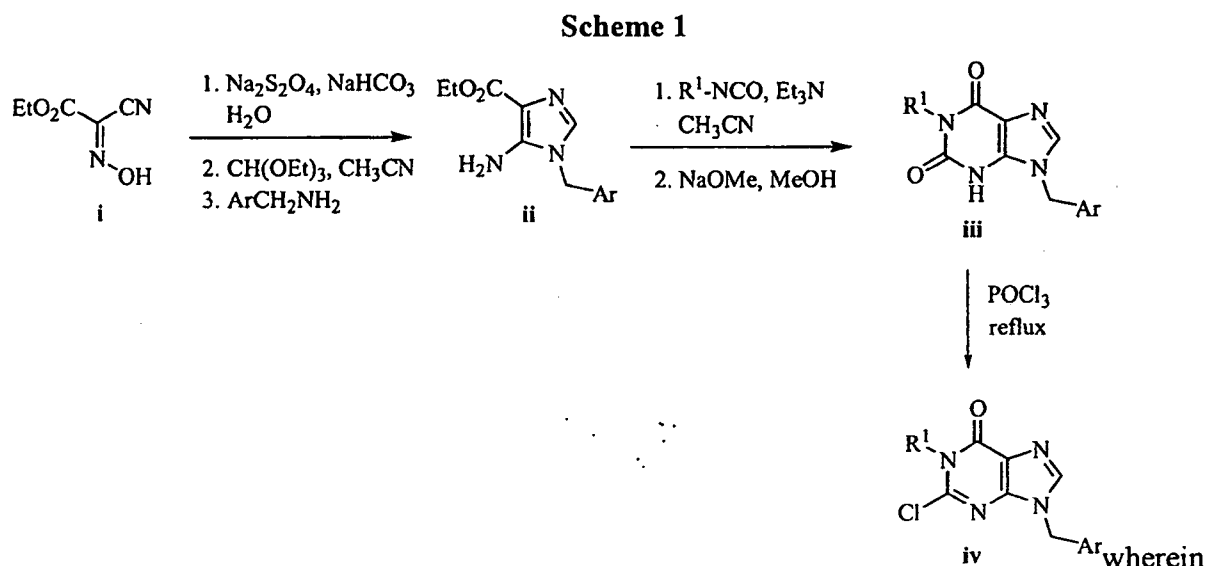
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160			

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof.

Methods For Making the Polycyclic Guanine Derivatives

5 Methods useful for making the Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention are set forth in the Examples below and generalized in Schemes 1-5. Alternative synthetic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art of organic synthesis. Alternatively, the Polycyclic Guanine Derivatives may also be made using the methods set forth in U.S. Patent No. 5,393,755.

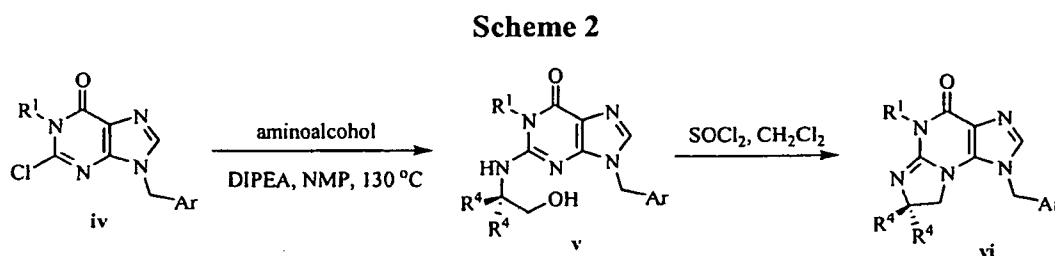
Scheme 1 illustrates a method useful for making compounds of formula iv, which are useful intermediates for making the Polycyclic Guanine Derivatives, wherein R³ is -CH₂-aryl or -CH₂-heteroaryl.



Ar is aryl or heteroaryl.

Ethyl cyanoglyoxylate-2-oxime (i) can be reacted with sodium dithionate in the presence of a base such as NaHCO₃ and the resulting product refluxed with an appropriate substituted benzimidic acid ethyl ester hydrochloride, followed by treatment with an appropriate benzylamine to provide the imidazole compounds of formula ii. A compound of formula ii can then be reacted with an isocyanate of formula R¹-NCO in the presence of triethylamine, followed by treatment with methanol to provide the compounds of formula iii. A compound of formula iii is then reacted with phosphorus oxychloride to provide the compounds of formula iv.

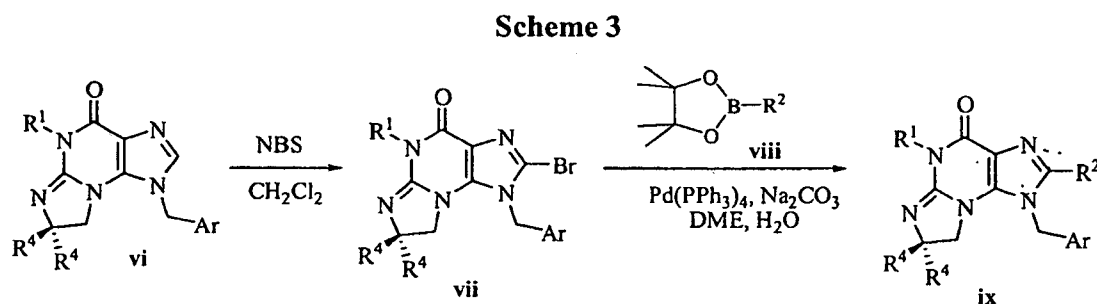
Scheme 2 illustrates a method useful for making compounds of formula vi, which are useful intermediates for making the Polycyclic Guanine Derivatives, wherein R³ is -CH₂-aryl or -CH₂-heteroaryl.



wherein R^1 and R^4 are defined above for the Polycyclic Guanine Derivatives and Ar is aryl or heteroaryl.

A compound of formula iv can be coupled with an aminoalcohol in the presence of a non-nucleophilic base, such as DIPEA, to provide the hydroxy compounds of formula v. A compound of formula v can then be cyclized upon treatment with thionyl chloride to provide the compounds of formula vi.

Scheme 3 illustrates a method useful for making the compounds of formula ix, which correspond to the PDG's wherein R^2 is aryl and R^3 is $-\text{CH}_2\text{-aryl}$ or $-\text{CH}_2\text{-heteroaryl}$.



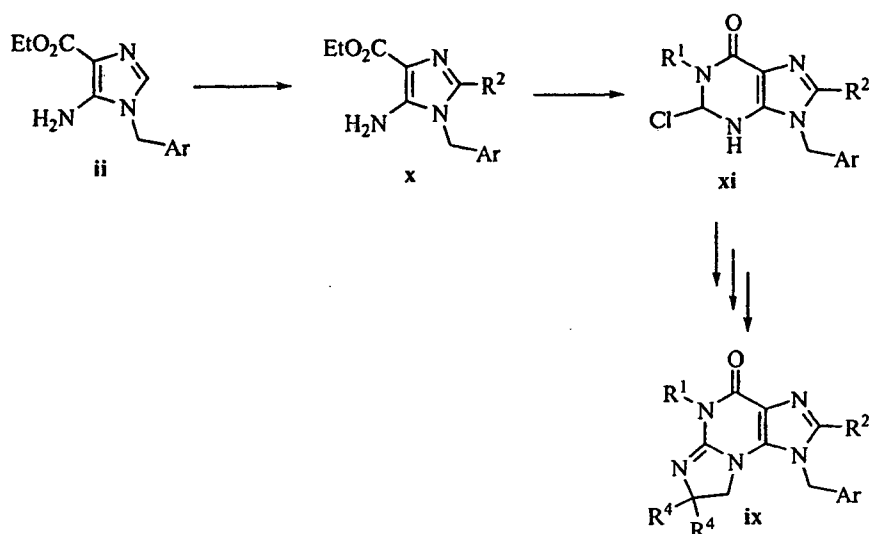
wherein R^1 and R^4 are defined above for the Polycyclic Guanine Derivatives, R^2 is aryl, and Ar is aryl or heteroaryl.

A compound of formula vi can be brominated using N-bromosuccinimide to provide the bromo compounds of formula vii, which can subsequently be coupled with a boronic ester of formula viii via a Suzuki coupling reaction to provide the compounds of formula ix. The boronic acid esters of formula viii can be made using the methods set forth in the examples section herein or via methods well-known to those of ordinary skill in the art of organic synthesis.

Scheme 4 shows an alternative method for making the Polycyclic Guanine Derivatives.

54

Scheme 4

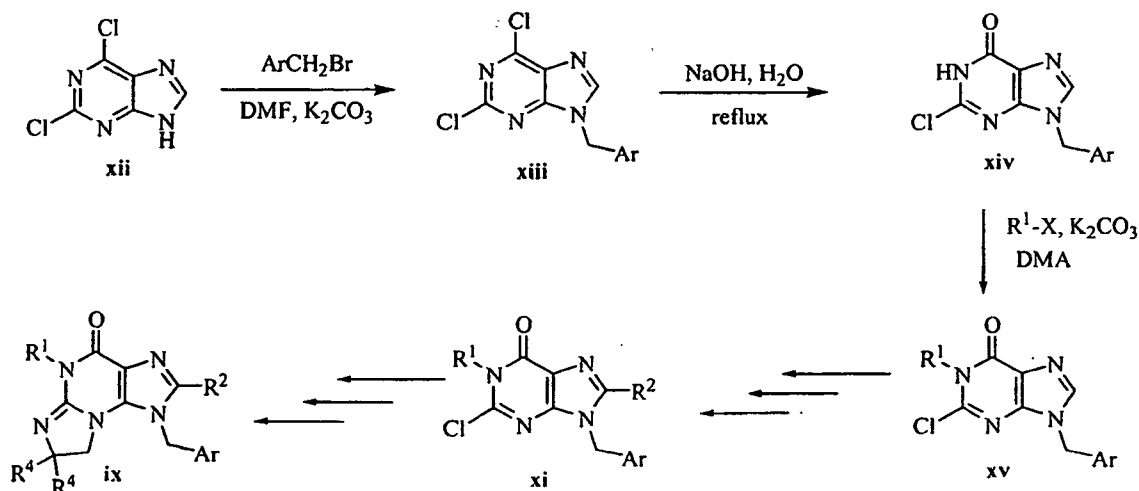


wherein R^1 and R^4 are defined above for the Polycyclic Guanine Derivatives, R^2 is aryl, and Ar is aryl or heteroaryl.

5 An imidazole compound of formula ii can be brominated then coupled with a boronic acid ester to provide a compound of formula x using methodology set forth in Scheme 3 above. A compound of formula x can then be cyclized to provide the bicyclic compounds of formula xi using methodology set forth in Scheme 1 above. A compound of formula xi is then cyclized using the method set forth in Scheme 2 above to provide the bicyclic compounds of formula ix.

10 Scheme 5 illustrates an alternative method for making the Polycyclic Guanine Derivatives.

Scheme 5



15

64

wherein R^1 and R^4 are defined above for the Polycyclic Guanine Derivatives, R^2 is aryl, Ar is aryl or heteroaryl, and X is a good leaving group, such as -Br, -Cl, -I, -O-mesyl, -O-tosyl or -O-triflyl.

The commercially available compound of formula xii can be reacted with an arylalkyl bromide in the presence of a base, such as potassium carbonate, to provide the N-derivatized compounds of formula xiii. A compound of formula xiii can then be converted to the compounds of formula xiv upon exposure to a hydroxide base, such as sodium hydroxide. A compound of formula xiv can then be reacted with a compound of formula R^1X in the presence of a carbonate base, such as potassium carbonate to provide the compounds of formula xv.

The compounds of formula xv can finally be converted to the compounds of formula xi as described above in Scheme 4.

The starting materials and reagents depicted in Schemes 1-5 are either available from commercial suppliers such as Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) and Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ), or can be prepared using methods well-known to those of skill in the art of organic synthesis.

One skilled in the art of organic synthesis will recognize that the preparation of the Polycyclic Guanine Derivatives may require the need for the protection of certain functional groups (*i.e.*, derivatization for the purpose of chemical compatibility with a particular reaction condition). Suitable protecting groups for the various functional groups of the Polycyclic Guanine Derivatives and methods for their installation and removal may be found in Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, (1999).

Uses of the Polycyclic Guanine Derivatives

The Polycyclic Guanine Derivatives are useful in human and veterinary medicine for treating or preventing a Condition in a patient. In accordance with the invention, the Polycyclic Guanine Derivatives can be administered to a patient in need of treatment or prevention of a Condition.

GS

Treatment of Pain

The Polycyclic Guanine Derivatives are useful for treating or preventing pain in a patient.

Accordingly, in one embodiment, the present invention provides a method for treating
5 pain in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives.

In another embodiment, the present invention provides a method for treating pain in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more of illustrative compounds 1-160.

10 In another embodiment, the present invention provides a method for treating pain in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more Compounds of Formula (II).

Non-limiting examples of pain treatable or preventable using the present methods,
15 include acute pain, back pain, chronic pain, fibromyalgia, post-herpetic neuralgia, neuropathic pain, nociceptive pain, cutaneous pain, somatic pain, visceral pain, phantom limb pain, cancer pain (including breakthrough pain), pain caused by drug therapy (such as cancer chemotherapy), headache (including migraine, tension headache, cluster headache, inflammatory pain, pain caused by diabetes, pain caused by arthritis, pain caused by injury, toothache, or pain caused by a medical procedure (such as surgery, physical therapy or
20 radiation therapy).

In one embodiment, the pain is neuropathic pain.

In another embodiment, the pain is cancer pain.

In another embodiment, the pain is headache.

25 In still another embodiment, the pain is chronic pain.

In yet another embodiment, the pain is pain cause by arthritis.

In another embodiment, the pain is pain cause by diabetes.

In a further embodiment, the pain is inflammatory pain.

Neuropathic pain as used herein refers to an abnormal state of pain sensation, in which
30 a reduction of pain threshold and the like are continued, due to functional abnormalities accompanying damage or degeneration of a nerve, plexus or perineural soft tissue, which is caused by wound (e.g., lacerations, contusions, nerve avulsion injuries, amputation of a limb),

66

57

compression (carpal tunnel syndrome, trigeminal neuralgia, tumor activity), infection, cancer, ischemia and the like, or metabolic disorders such as diabetes mellitus and the like.

Neuropathic pain includes pain caused by central nerve damage, peripheral nerve damage, diabetic neuropathy, mononeuropathy or polyneuropathy. In one embodiment, the neuropathic pain is induced by diabetes.

Other examples of neuropathic pain treatable or preventable using the Polycyclic Guanine Derivatives include, but are not limited to, pain caused by neuropathic therapy, pain that is resistant to neuropathic therapy, allodynia (a pain sensation induced by mechanical or thermal stimulus that does not normally provoke pain), hyperalgesia (an excessive response to a stimulus that is normally painful), hyperesthesia (an excessive response to a contact stimulus), diabetic polyneuropathy, entrapment neuropathy, central pain, labor pain, myocardial infarction pain, post-stroke pain, pancreatic pain, colic pain, muscle pain, post-operative pain, post-stroke pain, pain associated with Parkinson's disease, pain associated with intensive care, pain associated with a periodontal disease (including gingivitis and periodontitis), menstrual pain, migraine pain, persistent headaches (e.g., cluster headache or chronic tension headache), persistent pain states (e.g., fibromyalgia or myofascial pain), trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia, bursitis, pain associated with AIDS, pain associated with multiple sclerosis, pain due to spinal trauma and/or degeneration, burn pain, referred pain, enhanced memory of pain and neuronal mechanisms involved in coping with pain. Inflammatory pain may arise as a result of soft tissue injury including that involving the musculature (myositis) and viscera (colitis and inflammatory bowel disease, pancreatitis, cystitis, ileitis, Crohn's disease), nerves (neuritis, radiculopathies, radioculoganglionitis), arthritic conditions (e.g. rheumatoid disease and related conditions such as ankylosing spondylitis), joint disease (including osteoarthritis). In specific embodiments, the Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention are useful for treating or preventing allodynia or hyperalgesia.

Treatment of an Inflammatory Disease

The Polycyclic Guanine Derivatives can be useful for treating or preventing an inflammatory disease in a patient.

Accordingly, in one embodiment, the present invention provides a method for treating an inflammatory disease in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives.

5 In another embodiment, the present invention provides a method for treating an inflammatory disease in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more Compounds of Formula (II).

In another embodiment, the present invention provides a method for treating an inflammatory disease in a patient, comprising administering to the patient an effective amount of one or more of illustrative compounds 1-160.

10 Non-limiting examples of inflammatory diseases treatable or preventable using the present methods, include diabetic neuropathy; arthritis, such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, septic arthritis, gout, pseudogout, juvenile arthritis or Still's disease; inflammatory bowel diseases, such as ileitis, Crohn's disease and ulcerative colitis; organ transplant rejection; inflammatory bowel disease; inflammatory lung diseases such as asthma, adult
15 respiratory distress syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD); inflammatory diseases of the eye, such as, corneal dystrophy, trachoma, uveitis and sympathetic ophthalmitis; chronic inflammatory diseases of the gum, such as gingivitis and periodontitis; inflammatory diseases of the kidney, such as glomerulonephritis and nephrosis; inflammatory diseases of the skin, such as sclerodermatitis, psoriasis and eczema; renal colic;
20 reperfusion injury; pyrexia; ischemic injury; multiple sclerosis; systemic lupus erythematosus; periodic fever syndromes, such as chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA), familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells Syndrome (MWS), familial Mediterranean fever (FMF) and pyrogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome (PAPA); and inflammatory arthropathies, such as ankylosing
25 spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's syndrome.

The term "inflammatory disease" as used herein included both local inflammatory responses and systemic inflammation.

In one embodiment, the inflammatory disease is arthritis.

In another embodiment, the inflammatory disease is rheumatoid arthritis.

30 In another embodiment, the inflammatory disease is osteoarthritis.

In still another embodiment, the inflammatory disease is asthma.

In yet another embodiment, the inflammatory disease is chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

In another embodiment, the inflammatory disease is inflammatory bowel disease.

5

Combination Therapy

In one embodiment, the present invention provides methods for treating a Condition in a patient, the method comprising administering to the patient one or more Polycyclic Guanine Derivatives, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof and at least one additional therapeutic agent that is not a Polycyclic Guanine Derivative, wherein the amounts administered are together effective to treat or prevent a Condition.

In one embodiment, the additional therapeutic agent is an analgesic agent.

Additional analgesic agents useful in the present methods for treating pain include, but are not limited to, non-opioid (also known as non-steroidal anti-inflammatory agents) analgesics such as acetylsalicylic acid, choline magnesium trisalicylate, acetaminophen, ibuprofen, fenoprofen, diflusal, and naproxen; opioid analgesics such as morphine, hydromorphone, methadone, levorphanol, fentanyl, oxycodone, and oxymorphone; steroids such as prednisolone, fluticasone, triamcinolone, beclomethasone, mometasone, budisamide, betamethasone, dexamethasone, prednisone, flunisolide and cortisone; COX-I inhibitors such as aspirin and piroxicam; and COX-II inhibitors such as rofecoxib, celecoxib, valdecoxib and etoricoxib.

Other analgesic agents useful in the present methods for treating pain include, but are not limited to, gabapentin, pregabalin and duloxetine.

In one embodiment, the other analgesic agent is an opioid analgesic. In another embodiment, the other analgesic agent is a non-opioid analgesic. In another embodiment, the other analgesic agent is a COX-I inhibitor. In still another embodiment, the other analgesic agent is a COX-II inhibitor. In yet another embodiment, the other analgesic agent is selected from aspirin, acetaminophen, ibuprofen, fenoprofen, naproxen, morphine, hydromorphone, methadone, levorphanol, fentanyl, oxycodone, and oxymorphone.

In one embodiment, the additional therapeutic agent is an anti-inflammatory agent.

Non-limiting examples of additional anti-inflammatory agents useful in the present methods for treating an inflammatory disease include non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs); steroidal anti-inflammatory drugs, such as cortisol, dexamethasone, prednisone,

69

prednisolone, methylprednisone, betamethasone, beclometasone, fludrocortisone acetate, deoxycorticosterone acetate, aldosterone, corticosterone and cortisone; agents useful for treating inflammatory bowel disease such as IL-10, steroids, and azulfidine; agents useful for treating rheumatoid arthritis such as methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, steroids and mycophenolate mofetil; agents for treating or preventing inflammatory bowel disease.

Other anti-inflammatory agents useful in the present methods for treating an inflammatory disease include, but are not limited to, rituximab, adalimumab, infliximab, etanercept, TACE inhibitors, muscarinic antagonists, kinase inhibitors, cytokine inhibitors and chemokine inhibitors.

Non-limiting examples of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) useful in the present methods for treating an inflammatory disease include salicylates such as aspirin, amoxipirin, benorilate, choline magnesium sulfate, diflunisal, faislamine, methyl salicylate, magnesium salicylate and salicyl salicylate; arylalkanoic acids, such as diclofenac, aceclofenac, acemetacin, bromfenac, etodolac, indometacin, nabumetone, sulindac and tolmetin; profens, such as ibuprofen, carprofen, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, loxoprofen, naproxen, tiaprofenic acid and suprofen; fenamic acids, such as mefenamic acid and meclofenamic acid; pyrazolidine derivatives, such as phenylbutazone, azapropazone, metamizole, oxyphenbutazone and sulfinprazone; oxicams, such as piroxicam, lornoxicam, meloxicam and tenoxicam; COX-2 inhibitors, such as celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib and valdecoxib; sulfonalides, such as nimesulfide; licofelone; omega-3 fatty acids; and PDE inhibitors.

In one embodiment, the NSAID is a profen or a salicylate.

In another embodiment, the NSAID is a COX-2 inhibitor.

In one embodiment, the additional therapeutic agent is an anti-asthmatic agent.

Non-limiting examples of anti-asthmatic agents useful in the present methods for treating asthma include beta-2 adrenoceptor antagonists, such as salmeterol, formoterol, bambuterol, albuterol, salbutamol, levalbuterol, terbutaline and bitolterol; ephedrine; ipatropium bromide; glucocorticoids, such as ciclesonide, beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone and triamcinolone; leukotriene modifiers, such as montelukast, zafirlukast, pranlukast and zileuton; mast cell stabilizers, such as cromolyn and nedocromil; anticholinergics, such as ipatropium, glycopyrrolate, atropine, oxitropium and tiotropium; methylxanthines, such as theophylline and aminophylline; an antihistamine; an



IgE, such as omalizumab; methotrexate; tianeptine; steroids such as prednisone, prednisolone, methylprednisone, dexamethasone and hydrocortisone; beta-agonists, such as epinephrine, isoetharine, isoproterenol and metaproterenol; inhalation anesthetics, such as isoflurane, halothane and enflurane; magnesium sulfate; heliox, which is a mixture of helium and oxygen; and expectorants, such as guaifenesin.

In one embodiment, the inflammatory disease treated using the combination therapies of the present invention is asthma. In another embodiment, the inflammatory disease is arthritis. In still another embodiment, the inflammatory disease is rheumatoid arthritis or osteoarthritis. In yet another embodiment, the inflammatory disease is COPD. In a further embodiment, the inflammatory disease is inflammatory bowel disease.

When administering a combination therapy to a patient in need of such administration, the therapeutic agents in the combination, or a pharmaceutical composition or compositions comprising the therapeutic agents, may be administered in any order such as, for example, sequentially, concurrently, together, simultaneously and the like. The amounts of the various actives in such combination therapy may be different amounts (different dosage amounts) or same amounts (same dosage amounts).

In one embodiment, the one or more Polycyclic Guanine Derivatives are administered during a time when the additional therapeutic agent(s) exert their prophylactic or therapeutic effect, or *vice versa*.

In another embodiment, the one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) are administered in doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating a Condition.

In another embodiment, the one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) are administered in doses lower than the doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating a Condition.

In still another embodiment, the one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) act synergistically and are administered in doses lower than the doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating a Condition.

In one embodiment, the one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) are present in the same composition. In one embodiment, this composition

is suitable for oral administration. In another embodiment, this composition is suitable for intravenous administration.

The one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) can act additively or synergistically. A synergistic combination may allow the use of lower dosages of one or more agents and/or less frequent administration of one or more agents of a combination therapy. A lower dosage or less frequent administration of one or more agents may lower toxicity of the therapy without reducing the efficacy of the therapy.

In one embodiment, the administration of one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) may inhibit the resistance of a Condition to these agents.

In another embodiment, the additional therapeutic agent is an agent useful for reducing any potential side effect of a Polycyclic Guanine Derivative. Such potential side effects include, but are not limited to, nausea, vomiting, headache, fever, lethargy, muscle aches, diarrhea, general pain, and pain at an injection site.

In one embodiment, the additional therapeutic agent is used at its known therapeutically effective dose. In another embodiment, the additional therapeutic agent is used at its normally prescribed dosage. In another embodiment, the additional therapeutic agent is used at less than its normally prescribed dosage or its known therapeutically effective dose.

The doses and dosage regimen of the other agents used in the combination therapies of the present invention for the treatment or prevention of a Condition can be determined by the attending clinician, taking into consideration the the approved doses and dosage regimen in the package insert; the age, sex and general health of the patient; and the type and severity of the viral infection or related disease or disorder. When administered in combination, the Polycyclic Guanine Derivative(s) and the other agent(s) for treating diseases or conditions listed above can be administered simultaneously or sequentially. This particularly useful when the components of the combination are given on different dosing schedules, *e.g.*, one component is administered once daily and another every six hours, or when the preferred pharmaceutical compositions are different, *e.g.* one is a tablet and one is a capsule. A kit comprising the separate dosage forms is therefore advantageous.

Generally, a total daily dosage of the one or more Polycyclic Guanine Derivatives and the additional therapeutic agent(s) can when administered as combination therapy, range from about 0.1 to about 2000 mg per day, although variations will necessarily occur depending on

72

the target of the therapy, the patient and the route of administration. In one embodiment, the dosage is from about 0.2 to about 100 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In another embodiment, the dosage is from about 1 to about 500 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In another embodiment, the dosage is from about 1 to about 200 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In still another embodiment, the dosage is from about 1 to about 100 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In yet another embodiment, the dosage is from about 1 to about 50 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses. In a further embodiment, the dosage is from about 1 to about 20 mg/day, administered in a single dose or in 2-4 divided doses.

Compositions and Administration

In one embodiment, the invention provides methods for treating a Condition in a patient, comprising administering to the patient a composition comprising an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In another embodiment, the invention provides methods for treating a Condition in a patient, comprising administering to the patient more than one composition, each comprising an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

For preparing pharmaceutical compositions from the Polycyclic Guanine Derivatives, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or

73

addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

In one embodiment, the Polycyclic Guanine Derivative is administered orally.

In one embodiment, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation is from about 0.1 to about 2000 mg. Variations will necessarily occur depending on the target of the therapy, the patient and the route of administration. In one embodiment, the unit dose dosage is from about 0.2 to about 1000 mg. In another embodiment, the unit dose dosage is from about 1 to about 500 mg. In another embodiment, the unit dose dosage is from about 1 to about 100 mg/day. In still another embodiment, the unit dose dosage is from about 1 to about 50 mg. In yet another embodiment, the unit dose dosage is from about 1 to about 10 mg.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral

74

65

administration can range from about 1 mg/day to about 300 mg/day, preferably 1 mg/day to 75 mg/day, in two to four divided doses.

When the invention comprises a combination of one or more Polycyclic Guanine Derivatives and an additional therapeutic agent, the two active components may be co-administered simultaneously or sequentially, or a single pharmaceutical composition comprising one or more Polycyclic Guanine Derivatives and an additional therapeutic agent in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered. The components of the combination can be administered individually or together in any conventional dosage form such as capsule, tablet, powder, cachet, suspension, solution, suppository, nasal spray, etc. The dosage of the additional therapeutic agent can be determined from published material, and may range from about 1 to about 1000 mg per dose. In one embodiment, when used in combination, the dosage levels of the individual components are lower than the recommended individual dosages because of the advantageous effect of the combination.

In one embodiment, the components of a combination therapy regime are to be administered simultaneously, they can be administered in a single composition with a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, when the components of a combination therapy regime are to be administered separately or sequentially, they can be administered in separate compositions, each containing a pharmaceutically acceptable carrier.

The components of the combination therapy can be administered individually or together in any conventional dosage form such as capsule, tablet, powder, cachet, suspension, solution, suppository, nasal spray, etc.

Kits

In one aspect, the present invention provides a kit comprising an effective amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

In another aspect the present invention provides a kit comprising an amount of one or more Polycyclic Guanine Derivatives, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound and an amount of at least one additional therapeutic agent listed above, wherein the combined amounts are effective for treating or preventing diabetes, a diabetic complication impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose in a patient.

75

When the components of a combination therapy regime are to be administered in more than one composition, they can be provided in a kit comprising in a single package, one or more containers, each comprising one or more Polycyclic Guanine Derivatives in a pharmaceutically acceptable carrier, and a separate container comprising an additional therapeutic agent in a pharmaceutically acceptable carrier, with the active components of each composition being present in amounts such that the combination is therapeutically effective.

EXAMPLES

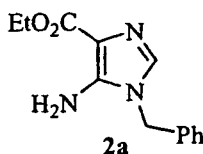
The following examples exemplify illustrative examples of compounds of the present invention and are not to be construed as limiting the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.

General Methods

Solvents, reagents, and intermediates that are commercially available were used as received unless otherwise indicated. Reagents and intermediates that are not commercially available were prepared in the manner described below. ^1H NMR spectra were obtained on a Varian 400 MHz or Bruker 300 MHz instrument and are reported as ppm down field from Me_4Si with number of protons, multiplicities, and coupling constants in Hertz indicated parenthetically.

Example 1

Preparation of Compound 2a



A 2-L three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer was charged with ethyl cyanoglyoxylate-2-oxime (40.0 g, 0.281 mol) and saturated aqueous NaHCO_3 (300 mL). With vigorous stirring, water (300 mL) was added, followed by portionwise addition of sodium dithionite (200 g, 1.15 mol) over 45 minutes. After stirring for 15 minutes, the solution was extracted with CH_2Cl_2 (4×250 mL) and the combined organic

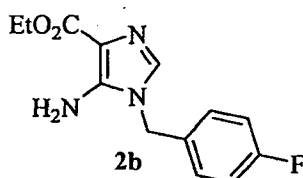
76

67

extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide a yellow oil. To a stirred solution of this yellow oil in CH₃CN (150 mL) was added triethyl orthoformate (42.6 mL, 0.256 mol). The reaction mixture was heated to reflux and allowed to stir at this temperature for 30 minutes, then cooled to room temperature. Benzylamine (31.1 mL, 0.285 mol) was then added and the resulting reaction was heated to reflux and allowed to stir at this temperature for 30 minutes, then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The brown viscous oil was triturated with EtOAc (150 mL) and the resulting suspension was stirred overnight. The precipitate was collected, washed with cold EtOAc (2 × 100 mL), air-dried for 1 hour and further dried in a vacuum oven at 50 °C to provide compound 2a (23.7 g, 34%) as an off-white solid.

Example 2

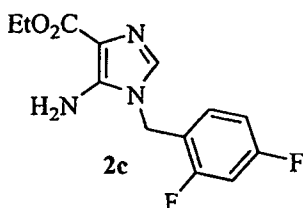
Preparation of Compound 2b



Using the method described in Example 1 and substituting 4-fluorobenzylamine for benzylamine, compound 2b was synthesized as an off-white solid.

Example 3

Preparation of Compound 2c



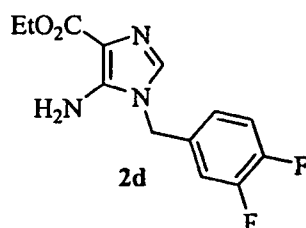
Using the method described in Example 1 and substituting 2,4-difluorobenzylamine for benzylamine, compound 2b was synthesized as an off-white solid.

27

68

Example 4

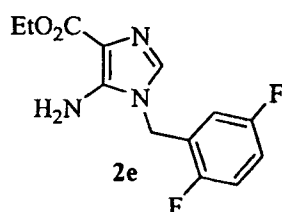
Preparation of Compound 2d



Using the method described in Example 1 and substituting 3,4-difluorobenzylamine for benzylamine, compound **2b** was synthesized as an off-white solid.

Example 5

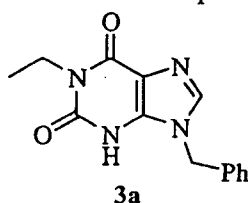
Preparation of Compound 2e



Using the method described in Example 1 and substituting 2,5-difluorobenzylamine for benzylamine, compound **2b** was synthesized as an off-white solid.

Example 6

Preparation of Compound 3a



A 2-L three-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar was charged with ethyl 5-amino-1-benzyl-1H-imidazole-4-carboxylate (**2a**) (50.0 g, 0.204 mol), ethyl isocyanate (64 mL, 0.816 mol), triethylamine (142 mL, 1.02 mol) and toluene (450 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 18 hours, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* to a black solid. To a mechanical stirred solution of this solid in MeOH (600 mL) was added sodium methoxide (55.1 g, 1.02 mol) portionwise over 5 minutes. The reaction mixture was heated under reflux for 1 hour, cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and diluted with water (600 mL). The aqueous mixture was washed with CH₂Cl₂ (3 ×

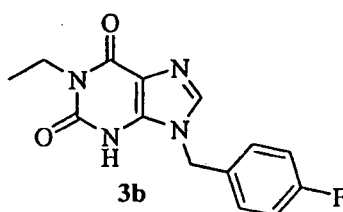
69

1 L) and acidified to pH 6 using 2 N HCl (475 mL). The resulting precipitate was filtered and the filter cake washed with water (3 × 250 mL) and diethyl ether (2 × 200 mL). The solid was dried in a vacuum oven at 45 °C for 18 hours to provide compound 3a (38.7 g, 70%) as a light brown solid.

5

Example 7

Preparation of Compound 3b

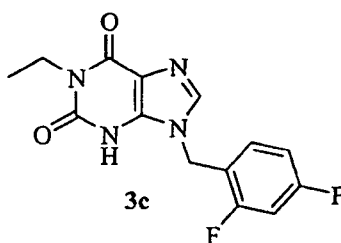


Using the method described in Example 6 and substituting compound 2b for compound

10 2a, compound 3b was synthesized as an off-white solid.

Example 8

Preparation of Compound 3c

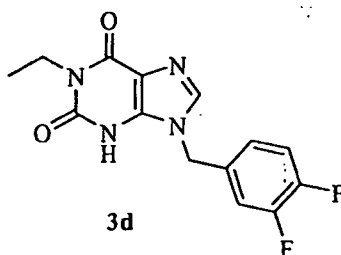


15

Using the method described in Example 6 and substituting compound 2c for compound 2a, compound 3c was synthesized as an off-white solid.

Example 9

Preparation of Compound 3d

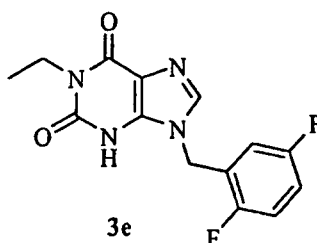


20

Using the method described in Example 6 and substituting compound 2d for compound 2a, compound 3d was synthesized as an off-white solid.

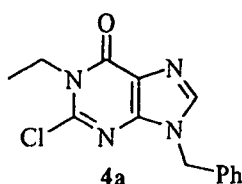
70

Example 10
Preparation of Compound 3e



5 Using the method described in Example 6 and substituting compound 2e for compound 2a, compound 3e was synthesized as an off-white solid.

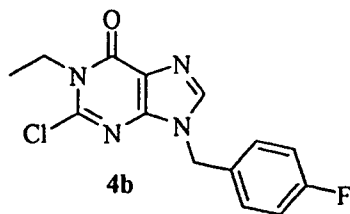
Example 11
Preparation of Compound 4a



10 A 1-L three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer was charged with 9-benzyl-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,9H)-dione (3a) (38.7 g, 0.143 mol) and phosphorus oxychloride (387 mL, 4.15 mol). The mixture was heated under reflux for 18 hours, more phosphorus oxychloride (100 mL, 1.07 mol) was added and the reaction was
15 heated to reflux for an additional 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting brown oil was carefully poured into a mixture of ice/water (1L) and CH₂Cl₂ (500 mL). After adjustment of the mixture to pH 7–8 using solid NaHCO₃, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 1 L). The combined organic
20 extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The brown residue was purified using column chromatography (silica gel, 97:3, CH₂Cl₂/MeOH) to provide a yellow solid. This solid was further purified using column chromatography (silica gel, 80:20, EtOAc/hexanes) to provide compound 4a (25.2 g, 61%) as a yellow solid.

Example 12
Preparation of Compound 4b

71

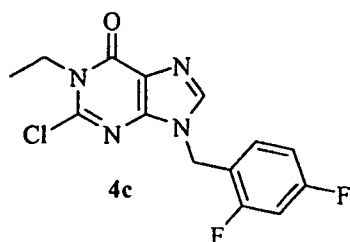


Using the method described in Example 11 and substituting compound 3b for compound 3a, compound 4b was synthesized as a yellow solid.

5

Example 13

Preparation of Compound 4c

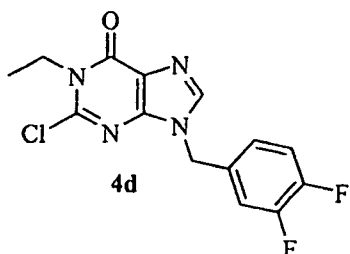


Using the method described in Example 11 and substituting compound 3c for compound 3a, compound 4c was synthesized as a yellow solid.

10

Example 14

Preparation of Compound 4d



Using the method described in Example 11 and substituting compound 3d for compound 3a, compound 4d was synthesized as a yellow solid.

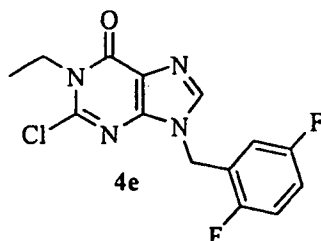
15

Example 15

Preparation of Compound 4e

81

72

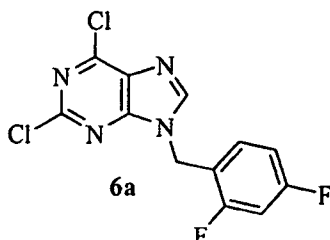


Using the method described in Example 11 and substituting compound 3e for compound 3a, compound 4e was synthesized as a yellow solid.

5

Example 16

Preparation of Compound 6a

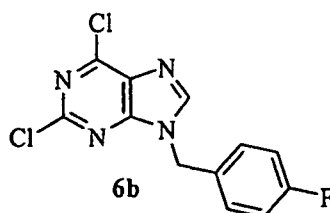


A 2-L three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer was charged with 2,6-dichloropurine (5) (30.0 g, 0.159 mol), potassium carbonate (110 g, 0.794 mol) and dry DMF (600 mL). The suspension was stirred vigorously as 2,4-difluorobenzyl bromide (39.4 g, 0.190 mol) was added via addition funnel over 0.5 hours. After stirring at room temperature for 18 hours, EtOAc (1 L) and water (1.7 L) was added and the layers separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 500 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (3 × 700 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was triturated with EtOAc (200 mL) and stirred for 15 hours. The precipitate was collected, washed with cold 20% EtOAc in hexanes and air-dried overnight to provide compound 6a (16.6 g, 33%) as a white solid. The filtrate was concentrated *in vacuo* and The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 50:50, hexanes/EtOAc) to provide additional product 6a (14.4 g, 29%) as a white solid.

73

Example 17

Preparation of Compound 6b

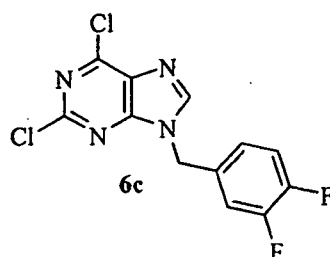


Using the method described in Example 16 and substituting 4-fluorobenzyl bromide for

2,4-difluorobenzyl bromide, compound 6b was synthesized as a white solid.

Example 18

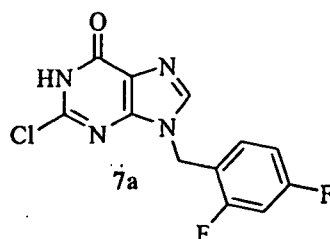
Preparation of Compound 6c



Using the method described in Example 16 and substituting 3,4-difluorobenzyl bromide for 2,4-difluorobenzyl bromide, compound 6b was synthesized as a white solid.

Example 19

Preparation of Compound 7a

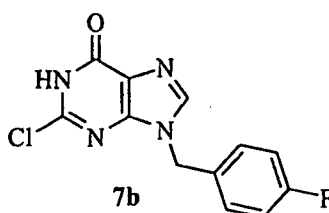


A 2-L three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer was charged with 2,6-dichloro-9-(2,4-difluorobenzyl)-9H-purine (6a) (31.0 g, 0.098 mol) and 0.2 N NaOH solution (984 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 16 hours, filtered while hot through a sintered glass funnel and the filtrate allowed to cool to room temperature. The filtrate was acidified with glacial acetic acid (100 mL) and stirred at 0 °C for 5 hours. The precipitate was collected, washed with cold water (3 × 200 mL) and air-dried for 1 hour.

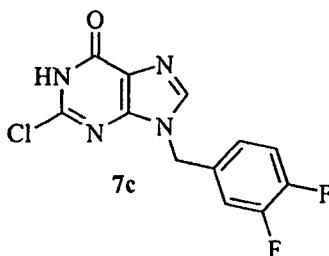
23

74

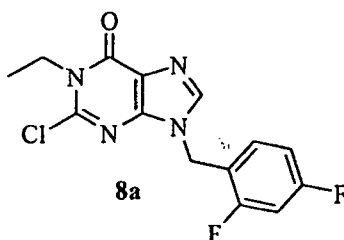
Further drying in a vacuum oven at 55 °C for 16 hours provided **7a** (25.1 g, 86%) as a white solid.

Example 20Preparation of Compound **7b**

Using the method described in Example 19 and substituting compound **6b** for compound **6a**, compound **7b** was synthesized as an off-white solid.

Example 21Preparation of Compound **7c**

Using the method described in Example 19 and substituting **6c** for compound **6a**, compound **7c** was synthesized as an off-white solid.

Example 22Preparation of Compound **8a**

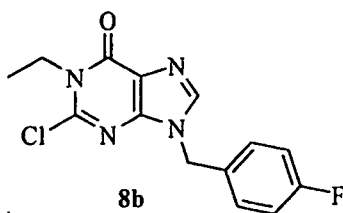
A 2-L three-necked round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer was charged with 2-chloro-9-(2,4-difluorobenzyl)-1H-purin-6(9H)-one (**7a**) (25.0 g, 0.084 mol), potassium carbonate (58.3 g, 0.421 mol) and *N,N*-dimethylacetamide (700 mL). The suspension was stirred under an inert atmosphere and iodoethane (15.8 g, 0.101 mol) was

75

added. After stirring 16 hours at room temperature, the mixture was diluted with water (1 L) and then extracted with EtOAc (3 × 750 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 750 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. The resulting brown solid was purified using column chromatography (silica gel, 10:90, hexanes, EtOAc) to provide compound 8a (13.4 g, 49%) as an off-white solid.

Example 23

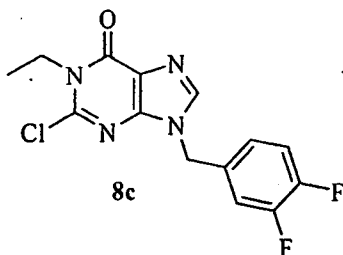
Preparation of Compound 8b



Using the method described in Example 22 and substituting compound 7b for compound 7a, compound 8b was synthesized as an off-white solid.

Example 24

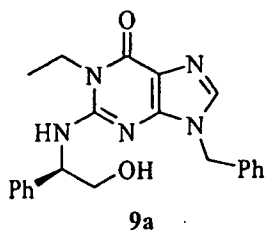
Preparation of Compound 8c



Using the method described in Example 22 and substituting compound 7c for compound 7a, compound 8c was synthesized as an off-white solid.

Example 25

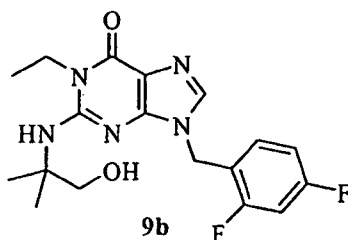
Preparation of Compound 9a



To a stirred solution of 9-benzyl-2-chloro-1-ethyl-1*H*-purin-6(9*H*)-one (4a) (925 mg, 3.20 mmol) in NMP (35 mL) under nitrogen atmosphere was added (*R*)-2-amino-2-phenylethanol (659 mg, 4.80 mmol) and DIPEA (1.1 mL, 6.40 mmol). The reaction mixture was place in an oil bath at 130 °C overnight, cooled to room temperature and poured into ice/water (500 mL). The mixture was stirred for 3 hours and the precipitate was collected and air-dried. The filter cake was dissolved in CH₂Cl₂ (200 mL), washed with brine (250 mL) and concentrated *in vacuo* to provide compound 9a (1.13 g, 90%) as an off-white solid.

Example 26

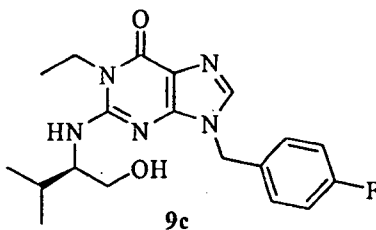
Preparation of Compound 9b



Using the method described in Example 25 and substituting compound 4c for compound 4a, and 2-amino-2,2-dimethylethanol for (*R*)-2-amino-2-phenylethanol, compound 9b was synthesized as a light brown solid.

Example 27

Preparation of Compound 9c



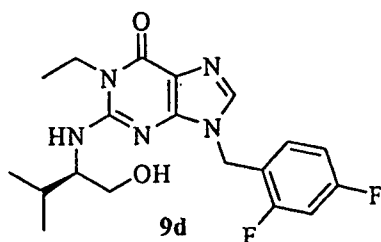
Using the method described in Example 25 and substituting compound 4b for compound 4a, and (*R*)-2-amino-2-isopropylethanol for (*R*)-2-amino-2-phenylethanol, compound 9c was synthesized as an off-white solid.

Example 28

Preparation of Compound 9d

86

77

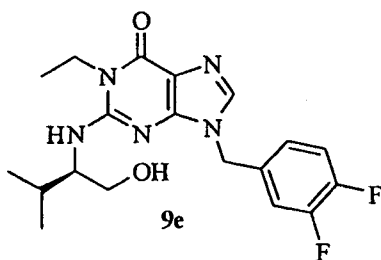


Using the method described in Example 25 and substituting compound 4c for compound 4a, and (R)-2-amino-2-isopropylethanol for (R)-2-amino-2-phenylethanol, compound 9d was synthesized as an off-white solid.

5

Example 29

Preparation of Compound 9e

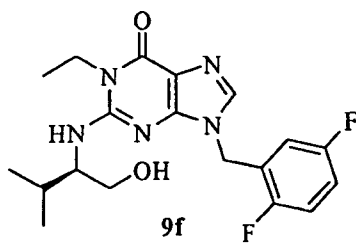


Using the method described in Example 28 and substituting compound 4d for compound 4a, compound 9e was synthesized as an off-white solid.

10

Example 30

Preparation of Compound 9f



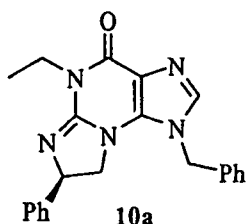
15

Using the method described in Example 28 and substituting compound 4e for compound 4a, compound 9f was synthesized as an off-white solid.

Example 31

Preparation of Compound 10a

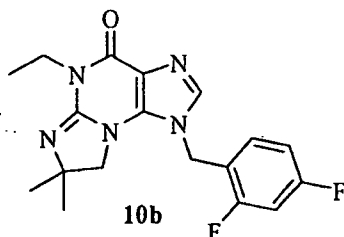
78



To a stirred solution of (*R*)-9-benzyl-1-ethyl-2-(2-hydroxy-1-phenylethylamino)-1*H*-purin-6(9*H*)-one (**9a**) (1.13 g, 2.89 mmol) in CH₂Cl₂ (75 mL) at -10 °C was added thionyl chloride (1.04 g, 8.69 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at -10 °C for 10 minutes, then allowed to warm to room temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was partitioned between sat. NaHCO₃ (100 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to provide compound **10a** (0.869 g, 81%) as an off-white solid.

Example 32

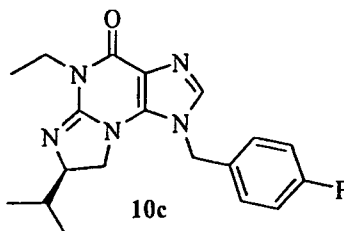
Preparation of Compound 10b



Using the method described in Example 31 and substituting compound **9b** for compound **9a**, compound **10b** was synthesized as an off-white solid.

Example 33

Preparation of Compound 10c

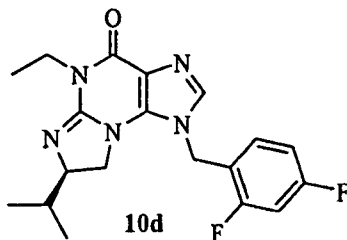


Using the method described in Example 25 and substituting compound **9c** for compound **9a**, compound **10c** was synthesized as an off-white solid.

79

Example 34

Preparation of Compound 10d

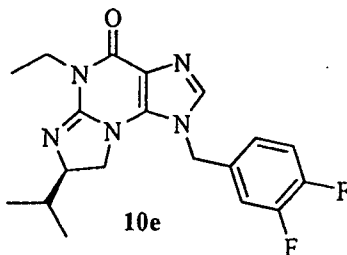


10d

Using the method described in Example 25 and substituting compound 9d for compound 9a, compound 10d was synthesized as an off-white solid.

Example 35

Preparation of Compound 10e

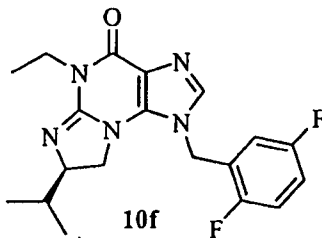


10e

Using the method described in Example 25 and substituting compound 9e for compound 9a, compound 10e was synthesized as an off-white solid.

Example 36

Preparation of Compound 10f



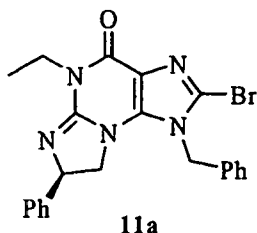
10f

Using the method described in Example 25 and substituting compound 9f for compound 9a, compound 10f was synthesized as an off-white solid.

Example 37

Preparation of Compound 11a

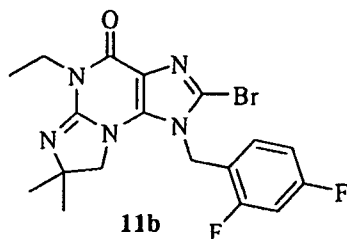
80



To a stirred solution of (*R*)-1-benzyl-5-ethyl-7-phenyl-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (**10a**) (0.869 g, 2.34 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at -10 °C was added *N*-bromosuccinimide (0.416 g, 2.34 mmol). The reaction mixture was stirred at -10 °C for 2 hours, warmed to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 80:10, ether/isopropanol) to provide compound **11a** (1.10 g, >99%) as an off-white solid.

Example 38

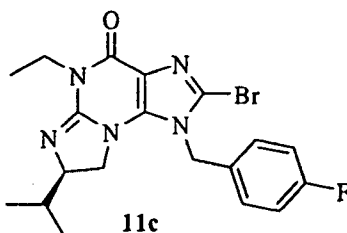
Preparation of Compound 11b



Using the method described in Example 37 and substituting compound **10b** for compound **10a**, compound **11b** was synthesized as an off-white solid.

Example 39

Preparation of Compound 11c



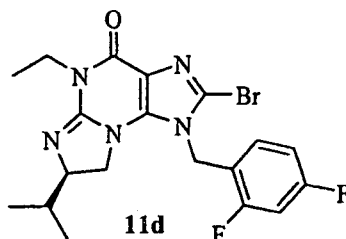
Using the method described in Example 37 and substituting compound 10c for compound 10a, compound 11c was synthesized as an off-white solid.

90

81

Example 40

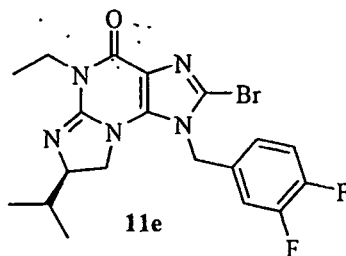
Preparation of Compound 11d



Using the method described in Example 37 and substituting compound 10d for compound 10a, compound 11e was synthesized as an off-white solid.

Example 41

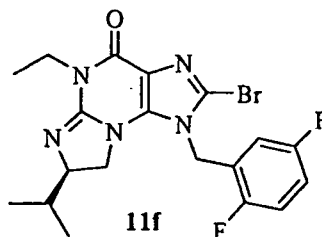
Preparation of Compound 11e



Using the method described in Example 37 and substituting compound 10e for compound 10a, compound 11e was synthesized as an off-white solid.

Example 42

Preparation of Compound 11f

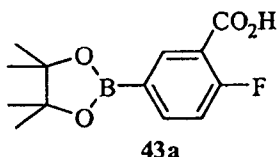


Using the method described in Example 37 and substituting compound 10f for compound 10a, compound 11f was synthesized as an off-white solid.

91

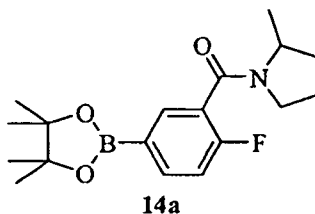
82

Example 43
Preparation of Compound 43a



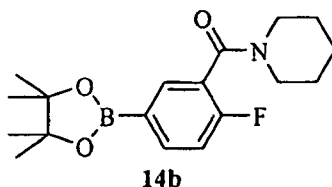
A 100 mL round-bottomed flask, equipped with a Dean-Stark apparatus, was charged with 5-borono-2-fluorobenzoic acid (1.00 g, 5.43 mmol), anhydrous toluene (50 mL) and pinacol (0.706 g, 5.98 mmol). The mixture was heated under reflux for 16 hours, cooled to room temperature, then concentrated *in vacuo*. The residue obtained was triturated with hexanes (200 mL) to provide compound 43a (1.33 g, 92%) as a white solid.

Example 44
Preparation of Compound 14a



To a stirred solution of 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (43a) (133 mg, 0.500 mmol) in anhydrous DMF (3 mL) was added HOBt (84 mg, 0.625 mmol), EDC·HCl (120 mg, 0.625 mmol) and DIPEA (162 mg, 1.25 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 minutes then 2-methylpyrrolidine (36 mg, 0.416 mmol) was added and the reaction was allowed to stir for an additional 16 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and sat. NH₄Cl (20 mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (3 × 20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to provide compound 14a (146 mg, 87%) as a pale yellow oil.

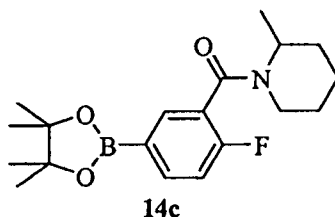
Example 45
Preparation of Compound 14b



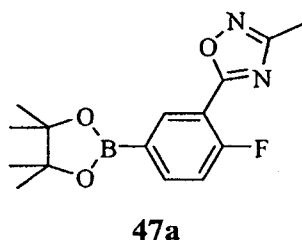
92

83

Using the method described in Example 44 and substituting piperidine for 2-methylpyrrolidine, compound **14b** was synthesized as a light brown yellow oil.

Example 46Preparation of Compound **14c**

Using the method described in Example 44 and substituting 2-methylpiperidine for 2-methylpyrrolidine, compound **14c** was synthesized as a pale yellow oil.

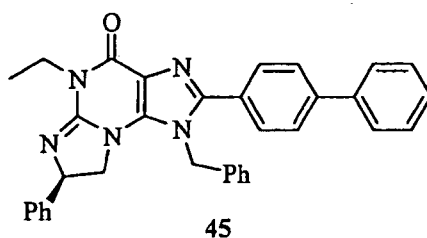
Example 47Preparation of Compound **47a**

A 10 mL sealed tube was charged with 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (**43a**) (200 mg, 0.752 mmol), HOBt (122 mg, 0.902 mmol), EDC·HCl (166 mg, 0.864 mmol), and CH₃CN (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and methylamidoxime (56 mg, 902 mmol, see *Organic Process Research & Development* 2006, 10, 36-45) and powdered 4 Å molecular sieves was added. The sealed tube was placed in an oil bath at 85 °C for 2 days, then cooled to room temperature and poured into saturated NaHCO₃ (200 mL). The aqueous solution was extracted with EtOAc (2 × 125 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 50:50, CH₂Cl₂/EtOAc) to provide compound **47a** (86 mg, 38%) as an off-white solid.

84

Example 48

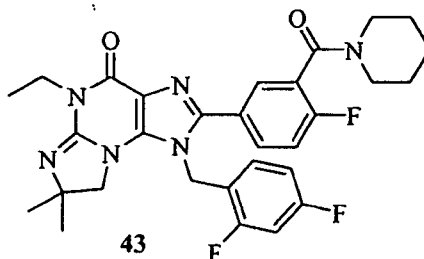
Preparation of Compound 45



A 10 mL sealed tube was charged with (*R*)-1-benzyl-2-bromo-5-ethyl-7-phenyl-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (**11a**) (100 mg, 0.222 mmol), biphenyl-4-ylboronic acid (65 mg, 0.333 mmol), Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.022 mmol), Na₂CO₃ (35 mg, 0.333 mmol), argon-degassed dimethoxyethane (2 mL) and argon-degassed water (0.5 mL). The tube was flushed with argon, sealed, and placed in an oil bath at 100 °C and allowed to remain at this temperature for about 15 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted with brine (5 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 95:5, CH₂Cl₂/MeOH) to provide an oil which was further purified using semi-preparative HPLC (Luna C18, CH₃CN/water with 0.05% TFA) to provide a solid. This solid was dissolved in a mixture of CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **45** (64 mg, 55%) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80–7.76 (m, 4H), 7.66–7.52 (m, 4H), 7.51–7.43 (m, 2H), 7.42–7.18 (m, 7H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.59–5.39 (m, 2H), 5.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.10–3.87 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 6.9, 3H); APCI MS *m/z* 524 [M + H]⁺.

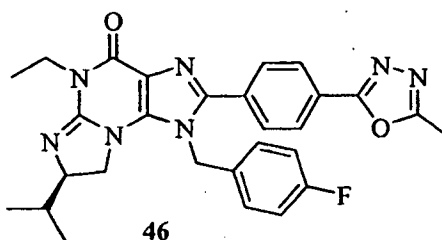
Example 49

Preparation of Compound 43



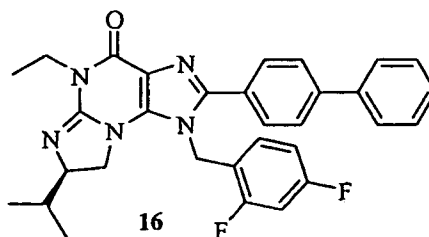
Using the method described in Example 48 and substituting compound **11b** for compound **11a**, and compound **14b** for biphenyl-4-ylboronic acid, compound **43** was synthesized as an off-white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J = 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97–6.86 (m, 2H), 6.78–6.68 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75–3.66 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.27–3.20 (m, 2H), 1.70–1.54 (m, 6H), 1.31–1.25 (m, 9H); ESI MS m/z 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Example 50
Preparation of Compound **46**



Using the method described in Example 48 and substituting compound **11c** for compound **11a**, and compound **47a** for biphenyl-4-ylboronic acid, a crude compound was synthesized as an off-white solid, then dissolved in CH_3CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **46** (59 mg, 50%) as a white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20–7.12 (m, 2H), 7.11–7.02 (m, 2H), 5.39 (d, $J = 17.6$ Hz, 2H), 4.27–4.13 (m, 1H), 4.09–3.90 (m, 2H), 3.90–3.79 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.80–1.66 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ESI MS m/z 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Example 51
Preparation of Compound **16**



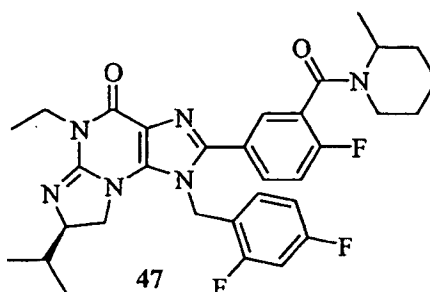
Using the method described in Example 48 and substituting substituting compound **11d** for compound **11a**, compound **16** was synthesized as an off-white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.57 (m, 6H), 7.47–7.42 (m, 3H), 6.95–6.85 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 4.24–4.17

86

(m, 1H), 4.04–3.93 (m, 2H), 3.89–3.83 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 7.8, 6.2$ Hz, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); APCI MS m/z 526 $[M + H]^+$.

5

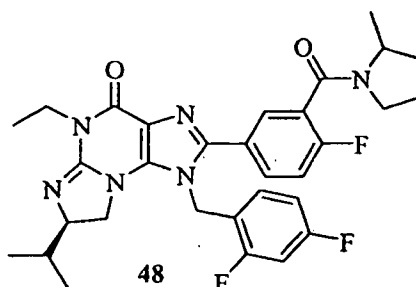
Example 52
Preparation of Compound 47



Using the method described in Example 48 and substituting substituting compound 11d for compound 11a, and compound 14c for biphenyl-4-ylboronic acid, a residue was obtained as an off-white solid. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to provide a crude oil which was further purified using semi-preparative HPLC (Luna C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{water}$ with 0.05% TFA) to provide an oil. This oil was dissolved in CH_3CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound 47 (74 mg, 35%) as a white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60–7.47 (m, 2H), 7.17–7.07 (m, 1H), 6.96–6.87 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.01–4.54 (m, 1H), 4.24–4.13 (m, 1H), 4.03–3.77 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.24–2.76 (m, 2H), 1.78–1.60 (m, 6H), 1.31–1.24 (m, 6H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ESI MS m/z 593 $[M + H]^+$.

20

Example 53
Preparation of Compound 48



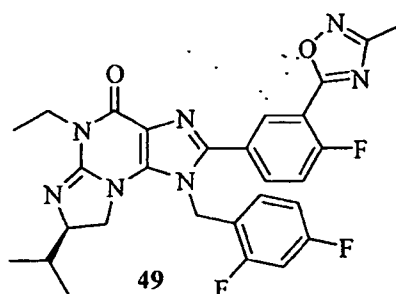
Using the method described in Example 48 and substituting compound 11d for compound 11a, and compound 14a for biphenyl-4-ylboronic acid a residue was obtained as an

87

off-white solid. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 90:10 CH₂Cl₂/MeOH) to provide a crude oil which was further purified using semi-preparative HPLC (Luna C18, CH₃CN/water with 0.05% TFA) to provide a colorless oil. This oil was dissolved in CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **48** (67 mg, 31%) as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.41 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 1H), 6.95–6.89 (m, 2H), 6.88–6.72 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.32–4.15 (m, 2H), 4.04–3.83 (m, 3H), 3.70–3.35 (m, 3H), 2.13–1.72 (m, 4H), 1.33–1.26 (m, 6H), 0.91–0.73 (m, 7H); ESI MS *m/z* 579 [M + H]⁺.

Example 54

Preparation of Compound 49

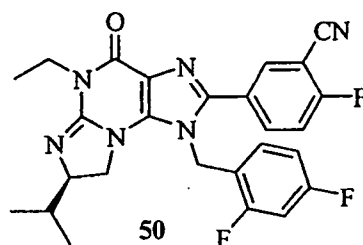


Using the method described in Example 48 and substituting substituting compound **11d** for compound **11a**, and compound **47a** for biphenyl-4-ylboronic acid, a residue was obtained as an off-white solid. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) to provide a crude oil which was further purified using semi-preparative HPLC (Luna C18, CH₃CN/water with 0.05% TFA) to provide a solid. This solid was dissolved in CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **49** (40 mg, 33%) as an off-white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.85–7.77 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 9.8, 8.9 Hz, 1H), 7.01–6.89 (m, 2H), 6.85–6.74 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.29–4.13 (m, 1H), 4.07–3.86 (m, 3H), 3.60 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.85–1.71 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 550 [M + H]⁺.

88

Example 55

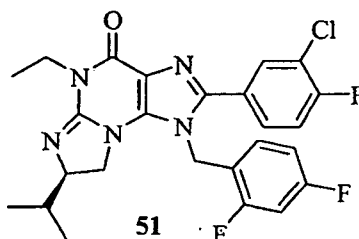
Preparation of Compound 50



Using the method described in Example 48 and substituting substituting compound **11d** for compound **11a**, and 3-cyano-4-fluorophenylboronic acid for biphenyl-4-ylboronic acid, a residue was obtained as an off-white solid. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 1:3 CH₂Cl₂/EtOAc) to provide compound **50** (280 mg, 80%) as an off-white solid.

Example 56

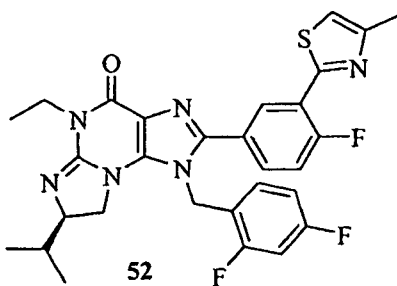
Preparation of Compound 51



Using the method described in Example 48 and substituting substituting compound **11d** for compound **11a**, and 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid for biphenyl-4-ylboronic acid, a residue was obtained as yellow solid. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to provide compound **51** (1.50 g, 79%) as a light yellow solid.

Example 57

Preparation of Compound 52



98

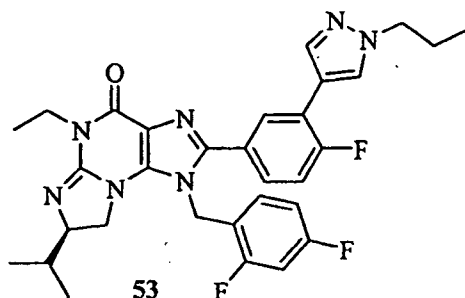
A 10 mL microwave vial was charged with (*R*)-5-(1-(2,4-difluorobenzyl)-5-ethyl-7-isopropyl-4-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-2-yl)-2-fluorobenzonitrile (**50**) (275 mg, 0.558 mmol), MeOH (5 mL), and ammonium sulfide solution in water (20 wt%, 600 μ L, 1.67 mmol). The reaction mixture was stirred in a microwave at 85 °C for 15 minutes, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was diluted with EtOAc (200 mL) and brine (250 mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (200 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 96:4, CH₂Cl₂/MeOH) to provide (*R*)-5-(1-(2,4-difluorobenzyl)-5-ethyl-7-isopropyl-4-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-2-yl)-2-fluorobenzothioamide (118 mg, 40%) as a yellow solid.

A 10 mL sealed tube was charged with the above thioamide (115 mg, 0.218 mmol), CH₃CN (5 mL) and chloroacetone (19 μ L, 0.240 mmol). The sealed tube was placed in an oil bath at 85 °C for 16 hours, then cooled to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and brine (200 mL). After separating the layers, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 96:4, CH₂Cl₂/MeOH) and semi-preparative HPLC (Luna C18, CH₃CN/water with 0.05% TFA) to provide a solid. This solid was dissolved in a mixture of CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **52** (46 mg, 37%) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 7.71–7.63 (m, 1H), 7.30–7.19 (m, 1H), 7.02–6.89 (m, 3H), 6.88–6.77 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28–4.14 (m, 1H), 4.09–3.94 (m, 2H), 3.95–3.85 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 7.7, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.85–1.71 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 565 [M + H]⁺.

99

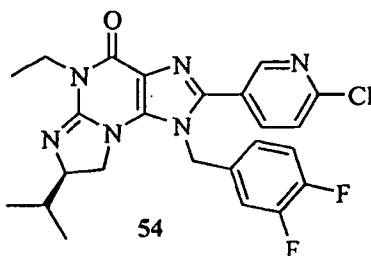
90

Example 58
Preparation of Compound 53



A. 10 mL sealed tube was charged with (*R*)-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-(2,4-difluorobenzyl)-5-ethyl-7-isopropyl-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (**51**) (150 mg, 0.299 mmol), 1-propyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl (106 mg, 0.448 mmol), K₃PO₄ (127 mg, 0.598 mmol), Pd₂(dba)₃ (2.74 mg, 2.99 μmol), X-Phos (5.70 mg, 12.0 μmol), and argon-degassed *n*-butanol (1.2 mL). The tube was placed in an oil bath at 100 °C for 16 hours, cooled to room temperature and diluted with CH₂Cl₂ (250 mL). The organic mixture was washed with brine (2 × 100 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 50:50, hexanes/EtOAc) to provide a crude oil. This oil was dissolved in a mixture of CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **53** (52 mg, 30%) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78–7.68 (m, 2H), 7.40–7.22 (m, 3H), 7.12–6.96 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.17–3.80 (m, 6H), 3.77–3.64 (m, 1H), 1.89–1.73 (m, 2H), 1.72–1.58 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88–0.79 (m, 6H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 576 [M + H]⁺.

Example 59
Preparation of Compound 54

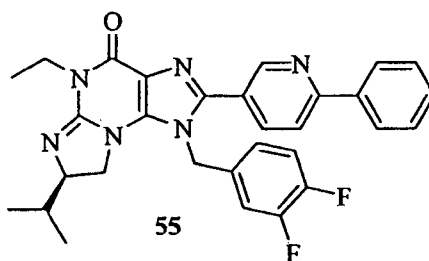


The title compound was prepared from (*R*)-2-bromo-1-(3,4-difluorobenzyl)-5-ethyl-7-isopropyl-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (**11e**) (500 mg, 1.11 mmol) and 2-chloropyridine-5-boronic acid (174 mg, 1.11 mmol) heating for 6 hours according to the

procedure described in Example 48. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 95:5, CH₂Cl₂/MeOH) and semi-preparative HPLC (Luna C18, CH₃CN/water with 0.05% TFA) to provide a solid. This solid was dissolved in a mixture of CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **54** (160 mg, 30%) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 1H), 6.97–6.87 (m, 1H), 6.83–6.74 (m, 1H), 5.41–5.29 (m, 2H), 4.27–4.13 (m, 1H), 4.07–3.92 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 1.84–1.69 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 485 [M + H]⁺.

Example 60

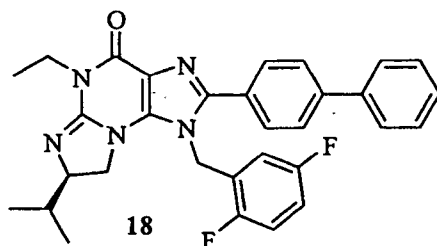
Preparation of Compound 55



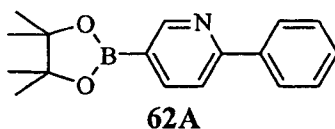
The title compound was prepared from (*R*)-2-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(3,4-difluorobenzyl)-5-ethyl-7-isopropyl-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (**54**) (65 mg, 0.134 mmol) and phenylboronic acid (20 mg, 0.161 mmol) heating for 4 hours according to the procedure described in Example 48. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 96:4, CH₂Cl₂/MeOH) to provide a solid. The solid was dissolved in a mixture of CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **23** (61 mg, 86%) as a yellow solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07–7.97 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53–7.42 (m, 3H), 7.33–7.21 (m, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 6.87–6.79 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 4.29–4.15 (m, 1H), 4.10–3.92 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.59–3.49 (m, 1H), 1.82–1.69 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 527 [M + H]⁺.

901

92

Example 61**Preparation of Compound 18**

The title compound was prepared from (*R*)-2-bromo-1-(2,5-difluorobenzyl)-5-ethyl-7-isopropyl-7,8-dihydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-one (11f) (91 mg, 0.200 mmol) and biphenyl-4-ylboronic acid (48 mg, 0.240 mmol) heating for 3 hours according to the procedure described in Example 48. The residue obtained was purified using CombiFlash chromatography (silica gel, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) to provide a solid. The solid was dissolved in a mixture of CH₃CN and water and the resulting solution freeze-dried overnight to provide compound **18** (57 mg, 54%) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.58 (m, 6H), 7.44–7.36 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.24–4.05 (m, 1H), 4.03–3.93 (m, 2H), 3.89–3.83 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 526 [*M* + *H*]⁺.

Example 62**Preparation of Compound 62A****Step A - Preparation of 5-Chloro-2-phenylpyridine**

A 100-mL, round-bottomed flask, fitted with a reflux condenser was charged with 2,5-dichloropyridine (1.00 g, 6.76 mmol), phenylboronic acid (1.07 g, 8.78 mmol), [1,4-bis(diphenylphosphino)butane]palladium(II) dichloride (0.204 g, 0.338 mmol), argon-degassed toluene/ethanol (4:1, 17mL) and argon-degassed aqueous 1 *N* sodium carbonate (6.6 mL). The mixture was heated to reflux for 3 h, cooled to room temperature and diluted with water (15 mL) and EtOAc (100 mL). The layers separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (100 mL). The combine organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and

concentrated. Purification by flash column chromatography (silica gel, 50:50 hexanes/ CH_2Cl_2) provided 5-chloro-2-phenylpyridine (0.959 g, 75%) as a white solid.

Step B - Preparation of Compound 62A

5

A 150 mL sealed tube was charged with bis(dibenzylideneacetone)palladium (87 mg, 0.152 mmol), tricyclohexylphosphine (102 mg, 0.364 mmol) and nitrogen-degassed 1,4-dioxane (32 mL). After stirring at room temperature for 30 min under nitrogen,

10

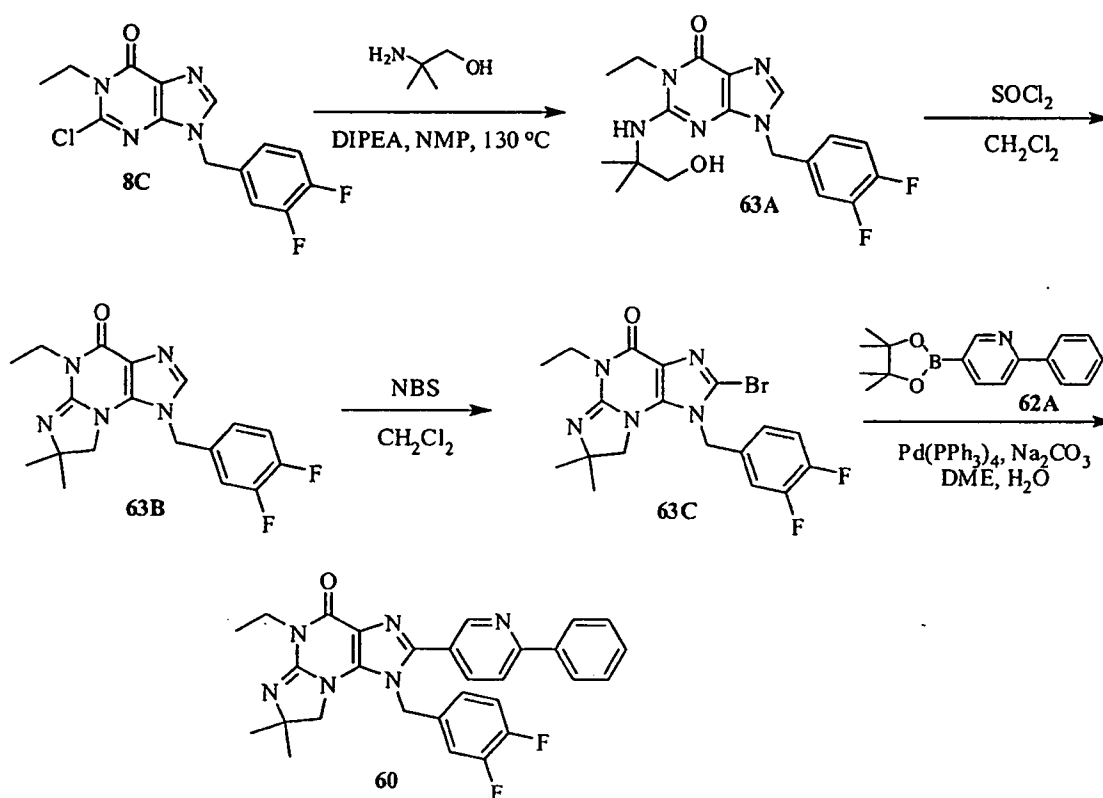
bis(pinacolato)diboron (1.41 g, 5.56 mmol), KOAc (0.744 g, 7.59 mmol) and 5-chloro-2-phenylpyridine (0.959 g, 5.06 mmol, from Step A) was added to the reaction mixture. The tube was sealed and placed in an oil bath at 80 °C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with brine (50 mL) and CH_2Cl_2 (100 mL) and the layers were separated.

15

The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL) and the combined organics washed with brine (150 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Purification by flash column chromatography (silica gel, 50:50 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) provided compound 62A (0.569 g, 40%) as a white solid.

103

94

Example 63**Preparation of Compound 60**

5

Step A - Preparation of Compound 63A

To a stirred solution of compound 8C (6.70 g, 20.6 mmol) in NMP (125 mL) was added 2-amino-2-methylpropan-1-ol (4.59 g, 51.5 mmol) and DIPEA (8.00 g, 61.9 mmol).

10 The resulting reaction was heated to 130 °C and allowed to stir at this temperature for 16 hours, then cooled to room temperature and poured into water (500 mL). The resulting solution was stirred for 3 hours and the precipitate formed was collected by filtration, washed with water (200 mL) and air-dried for 1 hour. Further drying in a vacuum oven at 50 °C provided compound 63A (6.62 g, 85%) as a white solid.

15

Step B - Preparation of Compound 63B

To a stirred solution of compound 63A (6.62 g, 17.5 mmol) in CH₂Cl₂ (400 mL) was added thionyl chloride (6.26 g, 52.6 mmol). The resulting reaction was stirred at room

20 temperature for 20 hours, then concentrated *in vacuo* and the residue obtained was partitioned

104

95

between saturated NaHCO_3 (400 mL) and CH_2Cl_2 (400 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×200 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to provide compound **63B** (6.85 g, >99%) as a white solid.

5

Step C - Preparation of Compound 63C

To a stirred solution of compound **63B** (6.85 g, 19.0 mmol) in CH_2Cl_2 (240 mL) was added NBS (3.39 g, 19.0 mmol). The resulting reaction was allowed to stir for 3 hours at room temperature, then was diluted with brine (200 mL) and the layers were separated. The organic phase was washed with brine (3×100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified using flash column chromatography (silica gel, 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to provide compound **63C** (7.15 g, 93%) as a white solid.

15 *Step D - Preparation of Compound 60*

A 10 mL sealed tube was charged with compound **63C** (110 mg, 0.251 mmol), compound **62A** (85 mg, 0.301 mmol, from Example 62), Na_2CO_3 (53 mg, 0.502 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) and argon-degassed dimethoxyethane/water (2:1, 5 mL). The tube was placed in an oil bath at 100 °C and allowed to remain at this temperature for 16 hours, then the tube was removed from the heat bath and allowed to cool room temperature. The cooled reaction mixture was diluted with brine (50 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL), then separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2×50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue obtained was purified using flash column chromatography (silica gel, 20:80, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) to provide a crude oil which was further purified using semi-preparative HPLC (Luna C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{water}$ with 0.05% TFA) to provide a solid product. This solid product was dissolved in a mixture of CH_3CN and water and the resulting solution was freeze-dried for about 15 hours to provide compound **60** (49 mg, 38%) as an off-white solid: m.p. 124–128 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.03–7.98 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.98–6.93 (m, 1H), 6.84–6.81 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (s, 6H); ESI MS m/z 513 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20
25
30

Example 64
P2X₇ Inhibition Assay

The ability of the PDGs to inhibit P2X₇ inhibitory can be determined using a P2X₇-HEK-293 stable cell line in Ca⁺⁺ flux assay that can be carried out as described in Cheewatrakoolpong *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 332:17-27 (2005).

Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and measured IC₅₀ values ranged from about 10 nM to about 1 mM.

Example 65
Whole blood IL-1 β assay

Selected Polycyclic Guanine Derivatives were assessed for their ability to inhibit ATP-mediated IL-1 β production in LPS-stimulated whole blood cultures. Test compounds (10 μ l) were diluted in RPMI containing 20 mM HEPES and DMSO and the resulting solutions were then added to human or mouse whole blood (80 μ l) in 96-well plates and incubated for 30 minutes at 37 °C. The final DMSO concentration did not exceed 0.5%. LPS was added (5 μ l) for a final concentration of 200 ng/ml and blood was incubated for 3 hours at 37 °C. ATP was added (5 μ l) and blood was incubated for 2 hours. Following the addition of RPMI/HEPES (100 μ l), the plates were centrifuged and the resulting supernatants were collected. IL-1 β concentrations were then measured using commercially available ELISA kits. This assay was also performed as described above using rat blood in place of human or mouse, with the modification that rat blood was used at a final concentration of 50%, DMSO did not exceed 0.125% and 3'-O-(4-benzoyl)benzoyl ATP was used instead of ATP.

Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and results indicate that the Polycyclic Guanine Derivatives are inhibitors of IL-1 β levels with inhibition of as great as 98 % being attained in this model.

Example 66
Rheumatoid Arthritis Model

Anti-collagen antibody-induced arthritis was induced essentially as described in Terato *et al.*, *Autoimmunity* 22:137-147 (1995) and Terato *et al.*, *J. Immunol.* 148:2103-2108 (1992). In our studies, female BALB/cJ mice (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) at 6-8 weeks of age were injected i.p. with 4 mg of an anti-collagen antibody mixture (MD Biosciences, St.

106

Paul, MN) and then injected i.p. with 50 mg LPS (MD Biosciences) three days later to induce arthritis.

Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and results show that the Polycyclic Guanine Derivatives inhibit the development of anti-collagen antibody-induced arthritis in an accepted animal model and accordingly, are useful for treating or preventing rheumatoid arthritis.

Example 67

Monoiodoacetate (MIA)-Induced Osteoarthritis Model

Monoiodoacetate-induced osteoarthritis pain was induced using the method described in Bove *et al.*, *Osteoarthritis Cartilage* 11:821-830 (2003). Briefly, the model was initiated by a single injection of 1 mg MIA (Sigma) into the right knee joint of male Wistar rat (Charles River) at 150 – 175 g. The left knee was injected similarly with saline as control. The difference in weight-bearing between left and right hind limbs was measured with an incapacitance tester (Linton Instrumentation) as a readout for pain. Five 5-second readings were recorded when the rat was in the proper position in the chamber. Before the actual experiment was carried out on day 14 after MIA injection, rats were subjected to at least 2 training sessions for weight-bearing measurements. The efficacy of selected Polycyclic Guanine Derivatives was determined by calculating the difference in weight-bearing readouts between pre- and post-dosing.

Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and results show that the Polycyclic Guanine Derivatives inhibit the weight-bearing response up to about 50 % with some test compounds showing efficacy equal to that of celecoxib and naproxen. Accordingly, the Polycyclic Guanine Derivatives are useful for treating osteoarthritis.

Example 68

Cigarette Smoke-Induced Mouse Model of COPD

Female AKR/J mice (6-7 wk old) were exposed nose-only to room air or cigarette smoke (600 mg/m³ total suspended particulate). Mice received two 1-hour exposures, 3 hours apart, for three consecutive days. Test compounds were dosed p.o. in 0.4% methylcellulose. On the fourth day, the test animals were sacrificed and their lungs were lavaged with saline. Total cell number and differential cell counts were determined in the lavage fluid. The

102

efficacy of a test compound was determined by the difference in lung lavage cell counts between smoke-exposed mice treated with compound and smoke-exposed mice treated with vehicle.

Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and shown to inhibit cell infiltration into the lungs of the test animals. Accordingly, the Polycyclic Guanine Derivatives are useful for treating COPD.

Example 69

L5 and L6 Spinal Nerve Ligation (SNL) of the Rat Sciatic Nerve

Peripheral neuropathy was caused by ligating the L5 and L6 spinal nerves of the right sciatic nerve as described (Kim, S. H. *et al.*, *Pain* 50:355-363) with modifications. Briefly, male Sprague Dawley rats (125-150 g, Charles River) were anaesthetized with chloral hydrate (400 mg/kg, i.p.), placed in a prone position and the right paraspinal muscles separated from the spinal processes at the L4-S2 levels. The L5 transverse process was carefully removed so as to identify the L4-L5 spinal nerves. The right L5 and L6 spinal nerves were isolated and tightly ligated with 7/0 silk thread. Complete hemostasis was confirmed and the wound sutured.

Example 70

Induction of Diabetes in Rats

Insulin-dependent diabetes was induced through chemical pancreatectomy (Xiong, Y., *et al.*, *Life Sci.* 77:149-159) by a single injection of streptozocin (STZ; 60 mg/kg, i.p.) dissolved in 0.05 M citrate buffer pH 4.5, in male Sprague Dawley rats (Harlan; 175-200 g; food and water ad libitum before STZ injection). Diabetes was confirmed one week later by measurement of blood glucose levels with a glucose-oxidase test strip and a reflectance meter (Optium Xceed, Abbott) on a sample of blood obtained from a tail prick. Only rats with blood glucose levels >300 mg/dl were recruited into pharmacological studies.

Example 71

Chronic Constriction Injury (CCI) of the Sciatic Nerve in Rats

Surgery was performed according to the method described by Bennett & Xie (Bennett, G. J. *et al.*, *Pain* 33:87-107). Male Sprague Dawley rats (150-175 g, Charles River) were

anaesthetized with chloral hydrate (400 mg/kg, i.p.) and the common sciatic nerve was exposed at the level of the mid-thigh. At about 1 cm, proximally to the nerve trifurcation, four loose ligatures (4/0 silk), 1 mm spaced, were tied around the nerve such that the circulation through the superficial epineural vasculature was retarded but did not arrest. All operations were
5 completed by closing the muscle in layers and allowing the animals to recover for 7 days.

Example 72

Measurement of Tactile Allodynia in SNL and STZ-Induced Diabetic Neuropathy Models

10

Behavioral tests were conducted during the light cycle to avoid circadian rhythm fluctuation, by an observer blinded to the treatment. Tactile sensitivity was evaluated using a series of calibrated Semmes-Weinstein von Frey filaments (Stoelting, IL), with a bending force ranging from 0.25 to 15 g. Rats were placed in a transparent plastic box endowed with a metal
15 mesh floor and were habituated to this environment before experiment initiation. The von Frey filaments were applied perpendicularly to the mid plantar surface of the hind paws and the mechanical allodynia was determined by sequentially increasing and decreasing the stimulus strength ("up-down" paradigm of filament presentation). The 50% paw withdrawal threshold was determined by the non-parametric Dixon test (Chaplan, S. R. *et al*, *J. Neurosci. Methods*
20 53:55-638). Only paw licking after stimulation was considered to be a pain-like response. For the SNL model, only those rats showing a threshold smaller than 4g (commonly considered in the literature as the tactile allodynia threshold) on the ipsilateral side to the lesion were included in the behavioral studies. For the STZ model, the tactile allodynia threshold was evaluated on both hind paws and the average of the 2 values was taken. Only rats showing a
25 value lower than 6 g were included in pharmacological studies. For compound evaluation, the behavioural tests were performed on day 14, post SNL- or STZ-induced neuropathy.

30

Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and shown to inhibit diabetic neuropathy in the test animals. Accordingly, the Polycyclic Guanine Derivatives are useful for treating diabetic neuropathy.

Example 73

Measurement of Cold Allodynia in CCI rats

Thermal allodynia to a cold stimulus was assessed as described (Hunter, J. C. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 324:153-160) with modifications. The apparatus (2 Biological Instruments, Italy) consisted of a perspex with a steel plate maintained at 10°C. For the measurement of cold allodynia, each rat was placed upon the metal floor. The nociceptive end-point was the withdrawal or the flinching of the right hind-paw. A cut-off was imposed at 25 seconds in order to avoid any possible interference with the sensitivity of the animal to respond to subsequent post treatment exposure to a cold stimulus. For each experiment, animals were first pre-screened twice with 20-minute intervals between tests to select for animals displaying clear signs of allodynia. Only rats with paw withdrawal latency on the ligated side $\leq$ 8 seconds in both trials were included in the pharmacological studies.

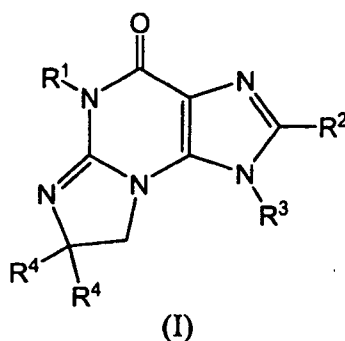
Using this method, illustrative Polycyclic Guanine Derivatives of the present invention were tested and shown to inhibit cold allodynia in the test animals. Accordingly, the Polycyclic Guanine Derivatives are useful for treating pain.

The present invention is not to be limited by the specific embodiments disclosed in the examples that are intended as illustrations of a few aspects of the invention and any embodiments that are functionally equivalent are within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art and are intended to fall within the scope of the appended claims.

A number of references have been cited herein, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, wherein:

R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl or $-alkylene-O-C_1-C_6$ alkyl;

R^2 is alkyl, aryl, $-alkylene-aryl$, heterocycloalkyl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted with R^5 ;

R^3 is alkyl, $-alkylene-aryl$, cycloalkyl, $-alkylene-cycloalkyl$ or $-alkylene-heterocycloalkyl$, wherein an aryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl group can be optionally substituted with R^7 ;

each occurrence of R^4 is independently H or $-C_1-C_6$ alkyl, or both R^4 groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group, which can be optionally fused with a benzene ring;

R^5 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from alkenyl, alkynyl, aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-S(O)_2NHR^6$, $-OH$, $-O-alkyl$, haloalkyl, $-O-haloalkyl$ and $-NHC(O)N(R^6)_2$, where an aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with up to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, $-C(O)OR^6$ and $-C(O)N(R^6)_2$;

each occurrence of R^6 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl, aryl or heterocycloalkyl, wherein an aryl or heterocycloalkyl group can be optionally substituted with up to 3 groups, each independently selected from alkyl, $-O-alkyl$, halo, $-CN$, haloalkyl, $-alkylene-C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)-heterocycloalkyl$, $-C(O)-alkyl$ or $-N(R^8)_2$;

R^7 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, aryl, $-N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ and haloalkyl; and

each occurrence of R^8 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl or aryl.

pd

2. The compound of claim 1, wherein R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl.
3. The compound of claim 2, wherein R^1 is methyl or ethyl.
- 5 4. The compound of claim 2, wherein R^2 is phenyl, which can be optionally substituted with R^5 .
- 10 5. The compound of claim 2, wherein R^2 is pyridyl, which can be optionally substituted with R^5 .
6. The compound of claim 2, wherein R^2 is piperidinyl or piperazinyl, each of which can be optionally substituted with R^5 .
- 15 7. The compound of claim 2, wherein R^3 is $-CH_2$ -phenyl, wherein the phenyl group can be optionally substituted with R^7 .
- 20 8. The compound of claim 2, wherein each R^4 is independently selected from H, methyl, isopropyl, sec-butyl or t-butyl.
9. The compound of claim 8, wherein one occurrence of R^4 is H and the other is C_1-C_6 alkyl.
10. The compound of claim 9, wherein one occurrence of R^4 is H and the other is isopropyl.
- 25 11. The compound of claim 8, wherein each occurrence of R^4 is methyl.
12. The compound of claim 2, wherein both R^4 groups, together with the carbon atom to
30 which they are attached, join to form a 5- or 6- membered cycloalkyl group.

112

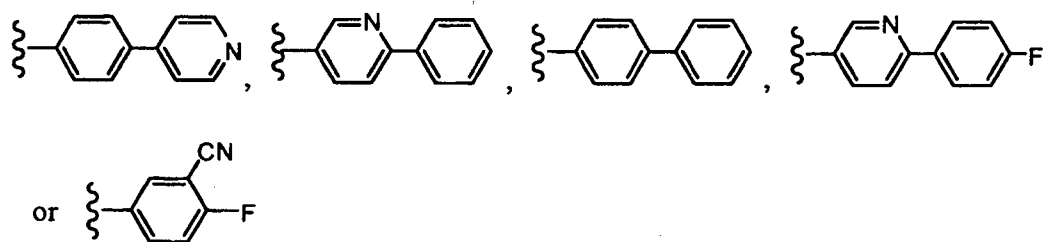
13. The compound of claim 12, wherein the group formed is a 5-membered cycloalkyl group that is fused to a benzene ring.

14. The compound of claim 4, wherein R^3 is $-\text{CH}_2$ -phenyl, and wherein the phenyl moiety of the R^3 group can be optionally substituted with R^7 .

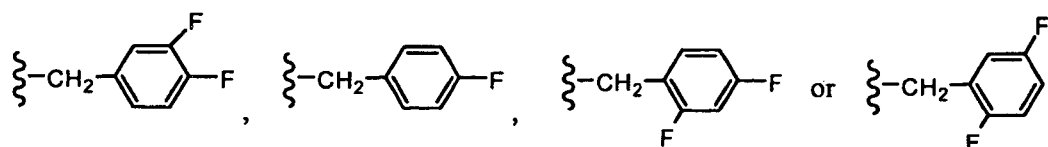
15 The compound of claim 14, wherein one occurrence of R^4 is H and the other is isopropyl.

10 16. The compound of claim 14, wherein each occurrence of R^4 is methyl.

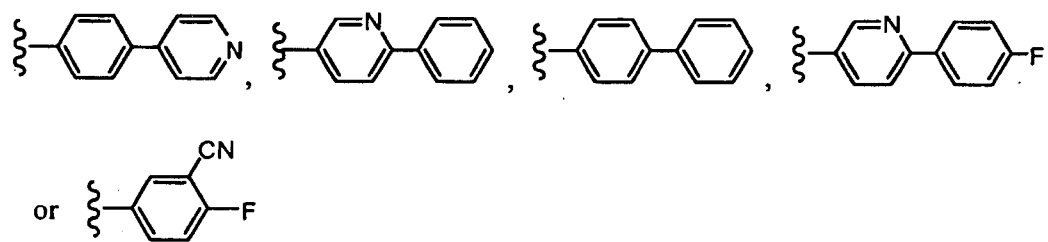
17. The compound of claim 15, wherein R^2 is:



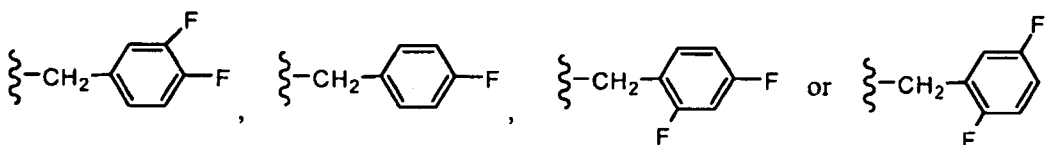
and R^3 is:



18. The compound of claim 16, wherein R^2 is:



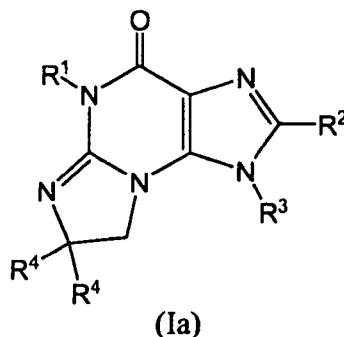
and R^3 is:



113

104

19. The compound of claim 1, having the formula:



and pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters and prodrugs thereof,

5 wherein:

R^1 is $-C_1-C_6$ alkyl;

R^2 is $-A-B$,

A is alkyl, aryl, -alkylene-aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted with R^5 ;

10 B is alkyl, aryl, -alkylene-aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl, any of which may be optionally substituted with R^5 such that at least one of A and B is heteroaryl;

R^3 is -alkylene-aryl, wherein the aryl moiety can be optionally substituted with R^7 ;

each occurrence of R^4 is independently H or $-C_1-C_6$ alkyl, or both R^4 groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3- to 7-membered cycloalkyl group, which can be optionally fused with a benzene ring;

15 R^5 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-S(O)_2NHR^6$, $-OH$, $-O$ -alkyl, haloalkyl, $-O$ -haloalkyl and $-NHC(O)N(R^6)_2$, where an aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with up to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, $-C(O)OR^6$ and $-C(O)N(R^6)_2$;

each occurrence of R^6 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl, aryl or heterocycloalkyl;

R^7 represents from 1 to 3 groups, each independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl, halo, aryl, $-N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ and haloalkyl; and

each occurrence of R^8 is independently H, $-C_1-C_6$ alkyl or aryl.

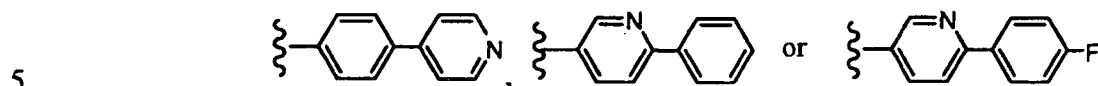
25

20. The compound of claim 19, wherein R^1 is methyl or ethyl.

21. The compound of claim 19, wherein A is 6-membered heteroaryl.

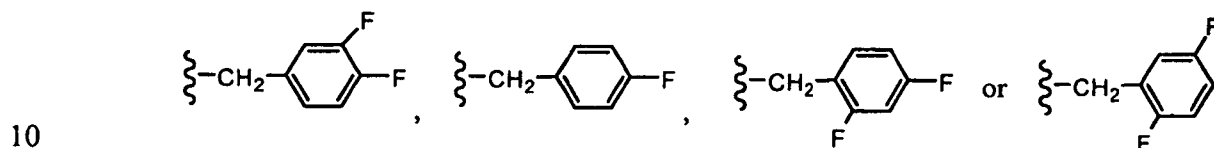
22. The compound of claim 19, wherein B is 6-membered heteroaryl.

23. The compound of claim 19, wherein R² is:



24. The compound of claim 19, wherein R³ is benzyl.

25. The compound of claim 19, wherein R³ is:

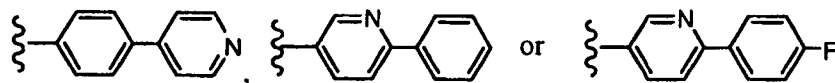


26. The compound of claim 19, wherein each occurrence of R⁴ is independently, H, methyl or isopropyl.

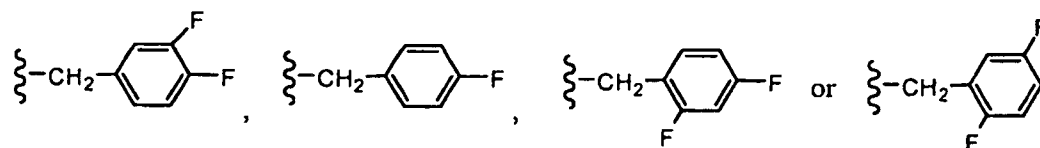
15 27. The compound of claim 26, wherein each occurrence of R⁴ is methyl.

28. The compound of claim 26, wherein one occurrence of R⁴ is H and the other is isopropyl.

20 29. The compound of claim 20, wherein R² is:



30. The compound of claim 29, wherein R³ is:



31. The compound of claim 30, wherein each occurrence of R⁴ is independently, H, methyl or isopropyl.

115

32. A compound being any of the compounds numbered 1 through 160 as set forth in the
5 above specification, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

33. A composition comprising one or more compounds of claim 1, or a pharmaceutically
acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 34. A composition comprising one or more compounds of claim 19 or a pharmaceutically
acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

35. The composition of claim 33, further comprising at least one additional therapeutic
agent, wherein the additional therapeutic agent is an analgesic agent or an anti-inflammatory
15 agent and wherein the additional agent is not a compound of claim 1.

36. The composition of claim 35, wherein the additional therapeutic agent is an analgesic
agent.

20 37. The composition of claim 36, wherein the analgesic agent is selected from an opioid
analgesic agent, a non-steroidal anti-inflammatory agent and a COX-II inhibitor.

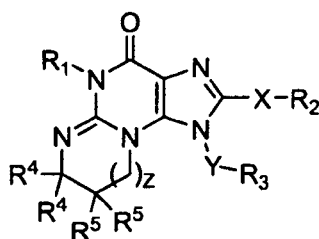
38. The composition of claim 35, wherein the additional therapeutic agent is an anti-
inflammatory agent.

25

39. The composition of claim 38, wherein the anti-inflammatory agent is a corticosteroid, a
glucocorticosteroid or a non-steroidal anti-inflammatory agent.

40. A method for treating an inflammatory disease in a patient, the method comprising
30 administering to the patient an effective amount of one or more compounds having the
formula:

107



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, wherein:

5 X is -alkylene-, -alkenylene-, -alkynylene-, -cycloalkylene-, -arylene-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocycloalkylene- or -heteroarylene-, or X is absent;

Y is -alkylene-, -alkenylene-, -alkynylene-, -cycloalkylene-, -arylene-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocycloalkylene- or -heteroarylene-, or Y is absent;

10 R¹ is H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heteroaryl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene-N(R⁷)₂, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

15 R² is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -N(R⁷)₂, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

R³ is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -N(R⁷)₂, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

20 each occurrence of R⁴ is independently H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heteroaryl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene-N(R⁷)₂, or both R⁴ groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

25 each occurrence of R⁵ is independently H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heteroaryl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene-N(R⁷)₂, or both R⁵ groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group having 1 or 2 ring heteroatoms
30 independently selected from -S-, -N-, -O-, -S(O)- and S(O)₂-, or any R⁴ group and any R⁵

112

group, together with the carbon atoms to which each are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from -S-, -N-, -O-, -S(O)- and S(O)₂-, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

R⁶ represents from 1 to 3 groups, each independently selected from H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, -CN, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -NHC(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -OH, alkyl, -O-alkyl, aryl, -O-aryl, -NO₂, -NHSOR⁷, -NHSOR⁷, -(alkylene)_n-N(R⁷)₂, haloalkyl, hydroxyalkyl, -O-haloalkyl, -C(O)R⁷, -NHC(O)N(R⁷)₂ and -NC(O)-OR⁷;

each occurrence of R⁷ is independently H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl or -(alkylene)_n-heteroaryl, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶; and Z is 0 or 1.

41. A method for treating an inflammatory disease in a patient, the method comprising administering to the patient an effective amount of one or more compounds of claim 19 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

42. The method of claim 40, further comprising administering to the patient an additional anti-inflammatory agent, wherein the additional agent is not a compound of formula (II), and wherein the amounts administered are together effective to treat an inflammatory disease.

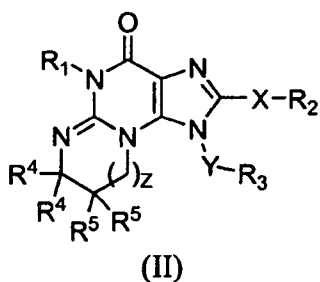
43. The method of claim 42, wherein the additional anti-inflammatory agent is a corticosteroid, a glucocorticosteroid or a non-steroidal anti-inflammatory agent.

44. The method of claim 40, wherein the inflammatory disease treated is rheumatoid arthritis or osteoarthritis.

45. The method of claim 40, wherein the inflammatory disease treated is asthma.

46. The method of claim 40, wherein the inflammatory disease treated is chronic obstructive pulmonary disease.

47. A method for treating pain in a patient, the method comprising administering to the patient an effective amount of one or more compounds having the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, wherein:

X is -alkylene-, -alkenylene-, -alkynylene-, -cycloalkylene-, -arylene-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocycloalkylene- or -heteroarylene-, or X is absent;

Y is -alkylene-, -alkenylene-, -alkynylene-, -cycloalkylene-, -arylene-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocycloalkylene- or -heteroarylene-, or Y is absent;

R¹ is H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heteroaryl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene-N(R⁷)₂, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

R² is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -N(R⁷)₂, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

R³ is H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -N(R⁷)₂, wherein an aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

each occurrence of R⁴ is independently H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heteroaryl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene-N(R⁷)₂, or both R⁴ groups together with the carbon atom to which they are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

each occurrence of R⁵ is independently H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heteroaryl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, -alkylene-alkoxy or -alkylene-N(R⁷)₂, or both R⁵ groups together with the carbon atom to which

119

they are attached, join to form a 3-10 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from -S-, -N-, -O-, -S(O)- and S(O)₂-, or any R⁴ group and any R⁵ group, together with the carbon atoms to which each are attached, join to form a 3-10

5 membered monocyclic or bicyclic cycloalkyl group or a 3-10 membered monocyclic or bicyclic heterocycloalkyl group having 1 or 2 ring heteroatoms independently selected from -S-, -N-, -O-, -S(O)- and S(O)₂-, wherein any aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶;

10 R⁶ represents from 1 to 3 groups, each independently selected from H, alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, halo, -CN, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -NHC(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -OH, alkyl, -O-alkyl, aryl, -O-aryl, -NO₂, -NHSOR⁷, -NHSOR⁷, -(alkylene)_n-N(R⁷)₂, haloalkyl, hydroxyalkyl, -O-haloalkyl, -C(O)R⁷, -NHC(O)N(R⁷)₂ and -NC(O)-OR⁷;

each occurrence of R⁷ is independently H, alkyl, -(alkylene)_n-aryl, -(alkylene)_n-cycloalkyl, -(alkylene)_n-heterocycloalkyl or -(alkylene)_n-heteroaryl, wherein any aryl,

15 cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl group may be optionally substituted with R⁶; and Z is 0 or 1.

48. A method for treating pain in a patient, the method comprising administering to the patient an effective amount of one or more compounds of claim 19 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

49. The method of claim 47, further comprising administering to the patient an additional analgesic agent, wherein the additional agent is not a compound of formula (II), and wherein the amounts administered are together effective to treat pain.

50. The method of claim 49, wherein the additional analgesic agent is an opioid analgesic agent, a non-steroidal anti-inflammatory agent or a COX-II inhibitor.

51. The method of claim 47, wherein the pain is neuropathic pain, chronic pain or pain caused by diabetes.

DERIVADOS DE GUANINA POLICICLICOS Y SUS MÉTODOS DE USO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere con los Derivados de Guanina Policíclicos, composiciones que comprenden los Derivados de Guanina Policíclicos y métodos de uso de los Derivados de Guanina Policíclicos para tratar o prevenir dolores ó enfermedad inflamatoria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

P2X₇ es un canal iónico dependiente de ligando que responde a niveles de ATP elevados, que se encuentran frecuentemente en lugares de heridas e inflamación, al mediar egreso celular de K⁺ y el ingreso de Ca⁺⁺ y Na⁺. P2X₇ se expresa por leucocitos, específicamente por células T, células B, neutrófilos y monocitos/macrófagos, y también por condrocitos, sinoviocitos, microglia y astrocitos. La principal función efectora en dirección descendente de la activación de P2X₇ es el procesamiento y liberación de formas maduras de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y IL-18 que implica la activación de caspasa-1 (ICE). Esto ocurre a través de la acción de inflamasomas dependiente de NALP3/criopirina. La activación de P2X₇ también demostró el aumento de los niveles de otros mediadores de inflamación que incluye MMPs, PGE₂ y TNF- α , a pesar de que los mecanismos para estos efectos no se encuentran estudiados en su totalidad. Existen datos que avalan un rol de P2X₇ en cascadas de señalización tales como NF- κ B y estas vías pueden ofrecer un enlace a la producción del mediador no basado en inflamasma. El conocimiento actual de los inhibidores P2X₇ indica que el antagonista de P2X₇ *in vivo* reduce las citoquinas inflamatorias y la inflamación y reduce tanto la hiperalgesia inflamatoria como el dolor neuropático.

La artritis reumatoidea es otra enfermedad relacionada con la actividad del P2X₇. La artritis reumatoidea está caracterizada por inflamación sinovial

421

elevada y la destrucción de la matriz extracelular y de las estructuras articulares que incluyen al cartílago y huesos. Se considera que las vías de citoquinas, incluidas $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-18 y IL-6 , desempeñan roles fundamentales en este proceso. Esto fue clínicamente validado para $\text{TNF-}\alpha$ y IL-6 . La sinovial inflamada contiene una variedad de células, que incluyen macrófagos, células T, células B, sinoviocitos, fibroblastos y condrocitos que se estiman que expresan P2X_7 y contribuyen a la producción de estas citoquinas. Por lo tanto, los antagonistas P2X_7 son útiles ya que pueden inhibir la cascada inflamatoria que se observa en la artritis reumatoidea.

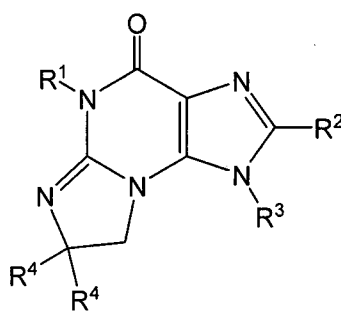
La expresión P2X_7 en las células inmunes y su rol en la producción de citoquinas también sugiere la utilidad potencial de los antagonistas P2X_7 en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las células que expresan P2X_7 que incluyen macrófagos, células T y neutrófilos a través de sus mediadores tales como IL-18 y proteasas desempeñan roles importantes en la cascada de eventos que llevan a la destrucción del tejido pulmonar y a una función pulmonar reducida en pacientes EPOC. Asimismo, las células T y los macrófagos y sus mediadores desempeñan roles importantes en la vía fisiológica del asma y EII.

Existe una necesidad en el arte de compuestos nuevos que son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del dolor. Esta invención apunta a dicha necesidad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención ofrece compuestos que tienen la siguiente fórmula:

120



(I)

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

R^1 es alquilo - C_1-C_6 ó alquilo -alquilen-O- C_1-C_6 ;

R^2 es alquilo, arilo, -alquilen-arilo, heterocicloalquileo ó heteroarilo, cada uno de los cuales se puede sustituir por R^5 ;

R^3 es alquilo, -alquilen-arilo, cicloalquilo, -alquileo-cicloalquilo o -alquilen-heterocicloalquilo, en donde un grupo arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se puede sustituir en forma opcional por R^7 ;

cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo- C_1-C_6 , o ambos grupos R^4 juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, unidos para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, que se pueden opcionalmente fusionar con un anillo de benceno;

R^5 representa de 1 a 3 grupos, cada uno de los cuales independientemente seleccionados de alquenoilo, alquinoilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -S(O)₂NHR⁶, -OH, alquil-O, haloalquilo, haloalquil-O- y -NHC(O)N(R⁶)₂, en donde un grupo arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo se puede opcionalmente sustituir por hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionados de alquilo - C_1-C_6 , halo, -C(O)OR⁶ y -C(O)N(R⁶)₂;

cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo - C_1-C_6 , arilo o heterocicloalquilo, en donde un grupo arilo o heterocicloalquilo se puede sustituir

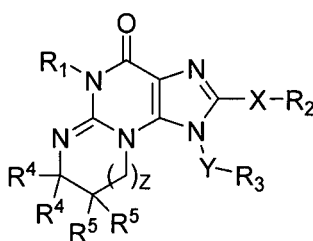
123

en forma opcional con hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo, alquil-O-, halo, -CN, haloalquilo, -alquilen-C(O)N(R⁸)₂, -C(O)N(R⁸)₂, -C(O)OR⁸, heterocicloalquilo -C(O), alquilo -C(O) ó -N(R⁸)₂;

R⁷ representa de 1 a 3 grupos, cada uno seleccionado en forma independiente de alquilo -C₁-C₆, halo, arilo, -N(R⁸)₂, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁸)₂ y haloalquilo; y

cada aparición de R⁸ es independientemente H o arilo o alquilo-C₁-C₆.

En otro aspecto, la invención ofrece compuestos que tienen la siguiente fórmula:



(II)

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

X es -alquilen-, -alquenilen-, -alquinilen-, -cicloalquilen-, -arilen-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocicloalquilen- o -heteroarilen-, o X está ausente;

Y es -alquilen-, -alquenilen-, -alquinilen-, -cicloalquilen-, -arilen-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocicloalquilen- o -heteroarilen-, o Y está ausente;

R¹ es H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heteroarilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi ó -alquilen-N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo ó heteroarilo se puede sustituir en forma opcional por R⁶;

124

R^2 es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o $-N(R^7)_2$, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente por R^6 ;

R^3 es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi ó $-N(R^7)_2$, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo ó heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por R^6 ;

cada aparición de R^4 es independientemente H, alquilo, $-(alquilen)_n$ -arilo, $-(alquilen)_n$ -cicloalquilo, $-(alquilen)_n$ -heteroarilo, $-(alquilen)_n$ -heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o $-alquilen-N(R^7)_2$, o ambos grupos R^4 juntos al átomo de carbono al cual están unidos, para formar un grupo cicloalquilo bicíclico o monocíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo bicíclico ó monocíclico de 3-10 miembros, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por R^6 ;

cada aparición de R^5 es independientemente H, alquilo, $-(alquilen)_n$ -arilo, $-(alquilen)_n$ -cicloalquilo, $-(alquilen)_n$ -heteroarilo, $-(alquilen)_n$ -heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi ó $-alquilen-N(R^7)_2$, o ambos grupos R^5 juntos al átomo de carbono al cual están unidos, para formar un grupo cicloalquilo bicíclico ó monocíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo bicíclico ó monocíclico de 3-10 miembros, que tienen 1 ó 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de $-S-$, $-N-$, $-O-$, $-S(O)-$ y $S(O)_2-$, o cualquier grupo R^4 y cualquier grupo R^5 , junto al átomo de carbono al cual están unidos, para formar un grupo cicloalquilo bicíclico ó monocíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo bicíclico ó monocíclico de 3-10 miembros, que tienen 1 ó 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de $-S-$, $-N-$, $-O-$, -

S(O)- y S(O)₂-, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo se puede sustituir en forma opcional por R⁶;

R⁶ representa de 1 a 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -NHC(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -OH, alquilo, -O-alquilo, arilo, -O-arilo, -NO₂, -NHSOR⁷, -NHSOR⁷, -(alquilen)_n-N(R⁷)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, -O-haloalquilo, -C(O)R⁷, -NHC(O)N(R⁷)₂ y -NC(O)-OR⁷;

cada aparición de R⁷ es independientemente H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo ó -(alquilen)_n-heteroarilo, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo se puede sustituir en forma opcional por R⁶; y

Z es 0 ó 1.

Los compuestos de la fórmula (I) y (II) y las sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos, (denominados en el presente documento como "Derivados de Guanina Policíclicos") pueden ser útiles para el tratamiento o prevención del dolor o de una enfermedad inflamatoria (cada una denominada "Afección") en un paciente.

La invención también provee composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad efectiva de uno ó más de los Derivados de Guanina Policíclicos de la fórmula (I) ó una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente.

La invención además ofrece composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos de la fórmula (II) o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéuticamente

aceptable. Las composiciones pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente.

La invención también ofrece métodos para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos de la fórmula (I).

La invención también ofrece métodos para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos de la fórmula (II).

Los detalles de la invención se establecen en la descripción que aparece a continuación.

A pesar de que cualquier método o materiales similares a aquellos descritos en el presente se pueden usar en la práctica o prueba de la presente invención, se describen aquí métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetivos, y ventajas de la invención resultarán evidentes en la descripción y en las reivindicaciones. Todas las patentes y publicaciones que se citan en la presente memoria descriptiva se incorporan a ésta a modo de referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención ofrece Derivados de Guanina Policíclicos de la Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más Derivados de Guanina Policíclicos, y métodos para el uso de los Derivados de Guanina Policíclicos para el tratamiento o la prevención de una Afección en un paciente.

MA

Definiciones y abreviaturas

Tal como se usó anteriormente, y a lo largo de toda la presente descripción, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tendrán los siguientes significados:

El término "Derivados de Guanina Policíclicos," tal como se usa en la presente, se refiere en forma colectiva a los Compuestos de la Fórmula (I) y a los Compuestos de la Fórmula (II). En una realización, un Derivado de Guanina Policíclico es un compuesto de la fórmula (I). En otra realización, un Derivado de Guanina Policíclico es un compuesto de la fórmula (II). En otra realización, un Derivado de Guanina Policíclico es cualquiera de los compuestos ilustrativos 1-160.

Un "paciente" es un ser humano o mamífero no-humano. En una realización, el paciente es un ser humano. En otra realización, un paciente es un mamífero no humano, que incluye, pero sin limitarse a, un mono, perro, babuino, macaco de la India, ratón, rata, caballo, gato o conejo. En otra realización, un paciente es una mascota, incluidos, pero sin limitarse a, perro, gato, conejo, caballo o hurón. En una realización, el paciente es un perro. En otra realización, el paciente es un gato.

El término "cantidad efectiva" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de Derivados de Guanina Policíclicos y/o un agente terapéutico adicional, o una composición del mismo que sea efectiva en la producción del efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio o preventivo deseado cuando sea administrada a un paciente que padece una Afección. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad efectiva se puede referir a cada agente individual o a la combinación como un todo, en donde las cantidades de todos los agentes administrados son efectivas juntas, pero donde el agente

MS

componente de la combinación puede no estar presente en forma individual en una cantidad efectiva.

El término "alquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo hidrocarbonado alifático que puede ser recto o ramificado y que contiene de desde aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo contiene de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo contiene de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o distintos, siendo cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo formado por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, -CN, -OH, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilen-O-alquilo, -S-alquilo, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)N(R⁵⁰)₂ o -N(R⁵⁰)₂, en donde cada aparición de R⁵⁰ es independientemente H, alquilo ó arilo. En una realización, un grupo alquilo no está sustituido. En otra realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado.

El término "alquenilo," tal como se usa aquí, se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono que puede ser recto o ramificado y contiene de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquenilo que contiene de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenilo contiene de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-

metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo. Un grupo alquenilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o distintos, cada sustituyente es independientemente seleccionado del grupo que consta de halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, -CN, -OH, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilen-O-alquilo, -S-alquilo, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)N(R⁵⁰)₂ y -N(R⁵⁰)₂, en donde cada aparición de R⁵⁰ es independientemente H, alquilo ó arilo. En una realización, un grupo alquenilo no está sustituido.

El término "alquinilo," tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono que puede ser recto o ramificado y contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquinilo contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquinilo contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos no restrictivos de grupos incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. Un grupo alquinilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser idénticos o diferentes, cada sustituyente es independientemente seleccionado del grupo compuesto por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, -CN, -OH, -O-alquilo, -O-arilo, -alquilen-O-alquilo, -S-alquilo, -NH(cicloalquilo), -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)N(R⁵⁰)₂ y -N(R⁵⁰)₂, en donde cada aparición de R⁵⁰ es independientemente H, alquilo o arilo. En una realización, un grupo alquinilo no está sustituido.

El término "alquilenio," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos hidrógeno del grupo alquilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no

130

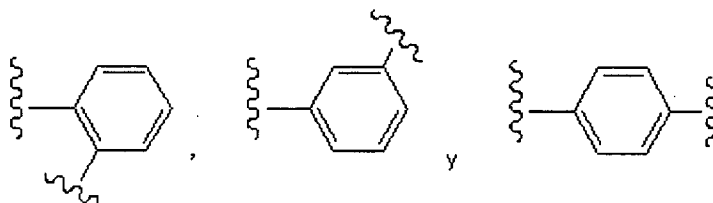
limitantes de grupos alquilenos incluyen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. Un grupo alquilenos puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y cada sustituyente es independientemente seleccionado del grupo compuesto por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{alquilen-O-alquilo}$, $-\text{S-alquilo}$, $-\text{NH(cicloalquilo)}$, $-\text{O-C(O)-alquilo}$, $-\text{O-C(O)-arilo}$, $-\text{O-C(O)-cicloalquilo}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)O-alquilo}$, $-\text{C(O)N(R}^{50})_2$ y $-\text{N(R}^{50})_2$, en donde cada aparición de R^{50} es independientemente H, alquilo o arilo. En una realización, un grupo alquilenos no está sustituido. En otra realización, un grupo alquilenos tiene desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenos es ramificado. En aún otra realización, un grupo alquilenos es lineal.

El término "alquenileno" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no limitantes de grupos de alquenileno incluyen $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. En una realización, un grupo alquenileno tiene desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

El término "alquinileno" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquinilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no limitantes de grupos alquinileno incluyen $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHC}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$. En una realización, un grupo alquinileno tiene desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

"Arilo" significa un sistema de anillo monocíclico o multicíclico aromático que comprende desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arilo está compuesto desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono. Un grupo arilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que puede ser igual o distinto, y se definen más adelante. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización, un grupo arilo no está sustituido. En otra realización, un grupo arilo es fenilo. En otra realización, un grupo arilo es naftilo. En otra realización, un grupo arilo es un grupo fenilo el cual está sustituido por un átomo F. En otra realización, un grupo arilo es un grupo fenilo que está sustituido con dos átomos F.

El término "arileno," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo arilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no limitantes de grupos arileno incluyen:



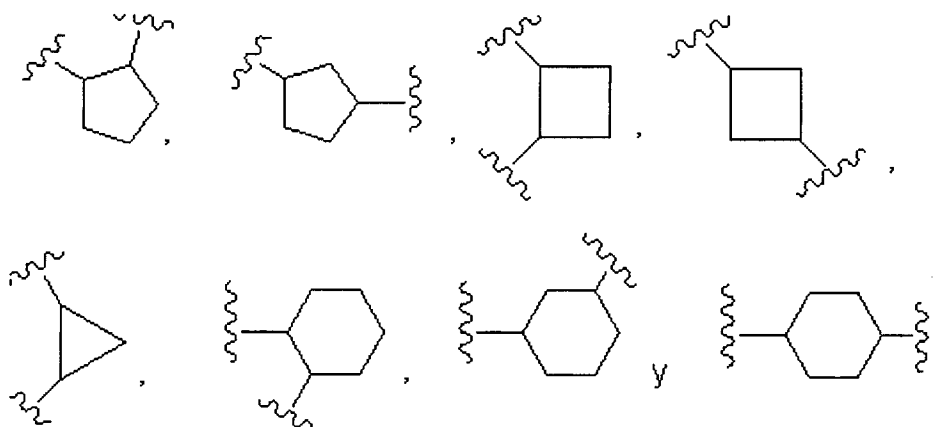
El término "cicloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático que comprende desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo.

En una realización, un cicloalquilo contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7 átomos del anillo. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen

132

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo multícíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo. Un grupo cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por uno ó más "sustituyentes del sistema de anillo" que puede ser igual o distinto, y que es como se define más adelante. En una realización, un grupo cicloalquilo no está sustituido.

El término "cicloalquileo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquileo incluyen:

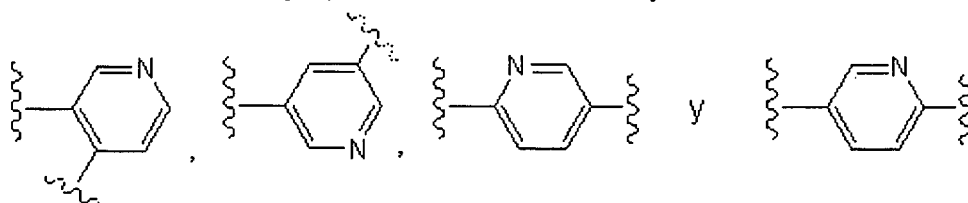


El término "heteroarilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico ó multicíclico aromático que comprende aproximadamente 5 hasta aproximadamente 14 átomos de anillo, en donde desde 1 hasta 4 de los átomos de anillo es independientemente O, N o S y los restantes átomos de anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo contiene 5 hasta 10 átomos de anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es monocíclico y contiene 5 o 6 átomos de anillo. Un grupo heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o distintos, y son como se define más adelante. Un grupo

133

heteroarilo se une por medio de un átomo de carbono de anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo se puede oxidar opcionalmente con el correspondiente N-óxido. El término "heteroarilo" también abarca un grupo heteroarilo, tal como se definió anteriormente, que fue fusionado a un anillo de benceno. Ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluidas piridonas sustituidas con N), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos de heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo no está sustituido. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros.

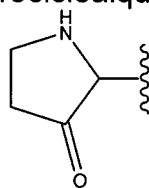
El término "heteroarileno," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo heteroarilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarileno incluyen:



El término "heterocicloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico ó multicíclico saturado no aromático que comprende 3 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo, en donde desde 1

131

hasta 4 de los átomos del anillo son independientemente O, S o N y el resto de los átomos de anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heterocicloalquilo contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos del anillo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo contiene 5 ó 6 átomos del anillo. No existen átomos de oxígeno y/o átomos de azufre adyacentes en el sistema del anillo. Cualquier grupo -NH en un anillo heterocicloalquilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) y similares; tales grupos heterocicloalquilo protegidos son considerados parte de la presente invención. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema del anillo" que pueden ser iguales o distintos, y son tal como se definen a continuación. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo se puede opcionalmente oxidar al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitantes de anillos heterocicloalquilo monocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares. Un átomo de carbono del anillo del grupo heterocicloalquilo se puede funcionalizar como grupo carbonilo. Un ejemplo ilustrativo de dicho grupo heterocicloalquilo es pirrolidonilo:

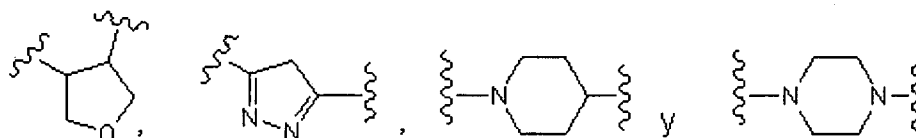


En una realización, un grupo heterocicloalquilo no está sustituido. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 5 miembros heterocicloalquilo. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo de 6 miembros.

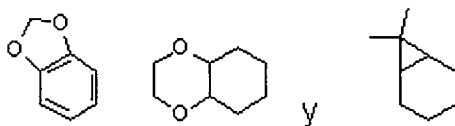
El término "cicloalquileno," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno de

135

los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo fue reemplazado por un enlace. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilenos incluyen:



El término "sustituyente del sistema del anillo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo sustituyente unido a un sistema del anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema del anillo. Los sustituyentes del sistema del anillo pueden ser iguales o distintos, cada uno es independientemente seleccionado del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, -alquilen-arilo, -alquilen-heteroarilo, -alquenilen-heteroarilo, -alquinilen-heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -O-alquilo, -alquilen-O-alquilo, -O-arilo, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, -C(O)O-alquilo, -C(O)O-arilo, -C(O)O-alquilen-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)₂-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)₂-heteroarilo, -S-alquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-alquilen-arilo, -S-alquilen-heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquilo), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alquilo-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- y -SO₂NY₁Y₂, en donde Y₁ y Y₂ pueden ser iguales o distintos y son independientemente seleccionados del grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y -alquilen-arilo. "Sustituyente del sistema del anillo" también se puede referir a un resto único que simultáneamente reemplaza a dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en el sistema del anillo. Ejemplos de tal resto son metilendioxi, etilendioxi, -C(CH₃)₂- y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



"Halo" significa $-F$, $-Cl$, $-Br$ ó $-I$. En una realización, halo es $-Cl$ o $-F$. En otra realización, halo es $-F$.

El término "haloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo fue reemplazado por un halógeno. En una realización, un grupo haloalquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo haloalquilo se sustituye por 1 hasta 3 átomos F. Ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo incluyen $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$ y $-CCl_3$.

El término "hidroxialquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo fue reemplazado por un grupo $-OH$. En una realización, un grupo hidroxialquilo contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo incluyen $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ y $-CH_2CH(OH)CH_3$.

El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-O$ -alquilo, en donde un grupo alquilo es tal como se definió anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi. Un grupo alcoxi está unido vía su átomo de oxígeno.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado son reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias

existentes, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de los sustituyentes y/o variables están aceptadas sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables. El término "compuesto estable" o "estructura estable" implica un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de un compuesto después de ser aislado de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción), o fuente natural o su combinación. Así, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico del compuesto después de ser obtenido del proceso o procesos de purificación tal como se describe en el presente documento o bien conocidos por aquellos expertos en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en una pureza suficiente para que sea caracterizable por las técnicas analíticas estándares que se describen en el presente documento o que sean bien conocidos por los expertos en la materia.

Cabe destacar que cualquier carbono y también heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas incluidas en el presente se asume que tienen la cantidad necesaria de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto tiene la denominación "protegido", esto significa que el grupo se encuentra en una forma modificada para rechazar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando un compuesto está sujeto a una reacción. Los grupos de protección adecuados serán reconocidos por aquellos expertos en la materia y también por referencia a

135

textos estándares tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2 , etc.) ocurre más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I) o (II), su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las demás apariciones.

Tal como se usa en el presente documento, el término "composición" tiene el propósito de abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, así como cualquier producto que resulta, en forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas.

El presente documento también contempla las prodrogas y los solvatos de la invención. Un debate sobre prodrogas se describe en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "prodroga" implica un compuesto (por ejemplo, un precursor de droga) que se transforma *in vivo* para proporcionar un Derivado de Guanina Policíclico o una sal, hidrato o solvato del compuesto farmacéuticamente aceptable. La transformación puede ocurrir mediante diversos mecanismos (por ejemplo, mediante procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, mediante la hidrólisis en sangre. Un debate sobre el uso de prodrogas se describe en T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un Derivado de Guanina Policíclico o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional

139

de ácido carboxílico, una prodroga puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo del ácido por un grupo tal como, por ejemplo, alquilo(C_1-C_8), alcanoiloximetilo(C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que contiene desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que comprende desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que contiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que contiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que contiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que contiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que contiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)alquilo(C_2-C_3) (tales como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-(C_1-C_2)alquilo, N,N-dialquilcarbamoil(C_1-C_2)alquilo(C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino(C_2-C_3)alquilo, y similares.

Asimismo, si un Derivado de Guanina Policíclico contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar una prodroga mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo(C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi)(C_1-C_6)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi)(C_1-C_6)etilo, alcoxicarboniloximetilo(C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo(C_1-C_6), succinoílo, alcanoil(C_1-C_6), α -aminoalquilo(C_1-C_4), α -aminoalquilen(C_1-C_4)-arilo, ariloacilo y α -aminoacil, o α -aminoacilo- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo es independientemente seleccionado de los ácidos L-amino que aparecen en forma natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquilo(C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación del grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un Derivado de Guanina Policíclico incorpora un grupo funcional amina, se puede formar una prodroga mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo,

MO

NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural, —C(OH)C(O)OY¹ en donde Y¹ es H, alquilo(C₁-C₆) o bencilo, —C(OY²)Y³ en donde Y² es alquilo (C₁-C₄) y Y³ es alquilo(C₁-C₆), carboxi alquilo(C₁-C₆), amino alquilo(C₁-C₄) o mono-N—o di-N,N-(C₁-C₆)alquilaminoalquilo, —C(Y⁴)Y⁵ en donde Y⁴ es H o metilo y Y⁵ es mono-N— o di-N,Nalquilamino(C₁-C₆)morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Uno o más de los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como también formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se considera que la invención abarca tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. "Solvato" implica cualquier asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace covalente e iónico, que incluye el enlace de hidrógeno. En algunas instancias el solvato será capaz de ser aislado, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos aislables como en fase de solución. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. El "hidrato" es un solvato en donde la molécula de solvente es H₂O.

Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir opcionalmente en solvato. La preparación de los solvatos es ampliamente conocida. Así, por lo tanto, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo y también desde agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen en E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTechours.*, 5(1), article 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, implica la disolución del compuesto de la invención en

cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura mayor que la ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que luego son aislados mediante métodos estándares. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía I. R., muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los Derivados de Guanina Policíclicos pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a un Derivado de Guanina Policíclico de la presente invención incluye referencia a las sales de los mismos, a menos que se especifique lo contrario. El término "sal(es)", tal como se usa en el presente, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un Derivado de Guanina Policíclico contiene tanto un resto básico, tal como, sin limitarse a una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") que se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), sin embargo otras sales también son útiles. Se pueden formar sales de los compuestos de la Fórmula (I) o (II), por ejemplo, mediante la reacción de un Derivado de Guanina Policíclico con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos,

propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que generalmente son conocidos como apropiados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticamente básicos se tratan en, por ejemplo, P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). Estas divulgaciones se incorporan al presente a modo de referencia.

Las sales básicas ejemplificativas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio, litio, y sales de potasio, sales de metales alcalino térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilamina, t-butil amina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden ser cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, y cloruros de butilo, bromuro y yoduro), sulfatos de dialquilo (por ejemplo dimetilo, dietilo, y sulfatos de dibutilo), haluro de cadena larga (por ejemplo cloruros de decilo, laurilo, y de estearilo, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y de fenetilo), entre otros.

Todas las sales ácidas y sales básicas se consideran sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes con las formas libres de los compuestos correspondientes a los fines de la invención.

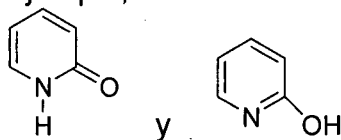
qMB

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílicos obtenidos mediante esterificación del grupo hidroxilo de un compuesto hidroxilo, en el cual el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona de un alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, sec-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres sulfonato, tales como alquilo o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfato y (5) ésteres mono-, di- o trifosfatos. Los ésteres de fosfato pueden además ser esterificados mediante, por ejemplo, un alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo, o mediante un glicerol 2,3-diacilo(C₆₋₂₄).

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales según sus diferencias químico-físicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden separar mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto activo ópticamente apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Los compuestos esteroquímicamente puros también pueden ser preparados con el uso de materiales de partida quirales o mediante el uso de técnicas de resolución de sal. También, algunos de los Derivados de Guanina Policíclicos pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se

consideran parte de la invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de la columna HPLC quiral.

También es posible que los Derivados de Guanina Policíclicos existan en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas son abarcadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención y se considera que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



son equivalentes en ciertas realizaciones de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos presentes (incluyen aquellos de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y prodrogas de los compuestos y también las sales, solvatos y ésteres de las prodrogas), tales como aquellos que pueden existir a causa de carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir aún en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se consideran dentro del alcance de la presente invención, como también los isómeros de posición (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un Derivado de Guanina Policíclico incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como las trans-, y también las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención).

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con cualquier otro estereoisómero, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener

MS

la configuración S o R tal como se define en las Recomendaciones IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "prodroga" y similares, se considera que se aplica igualmente a una sal, solvato, éster y prodroga de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a aquellos descritos en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene masa atómica o número de masa distinto de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos Derivados de Guanina Policíclicos isotópicamente marcados (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuestos. Específicamente se prefieren los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbón-14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) pueden tener ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de la dosis) y así, se lo puede preferir en ciertas circunstancias. Los Derivados de Guanina Policíclicos isotópicamente marcados generalmente se pueden preparar usando procedimientos químicos sintéticos análogos a aquellos divulgados en el presente documento para la preparación de compuestos de las Fórmulas (I) y (II), mediante la sustitución de un material de partida o reactivo isotópicamente marcado

p. 26

apropiado para un reactivo o material de partida que no está isotópicamente marcado.

Las formas polimórficas de los Derivados de Guanina Policíclicos, y de las sales, solvatos, hidratos, ésteres y prodrogas de los Derivados de Guanina Policíclicos se consideran incluidos en la presente invención.

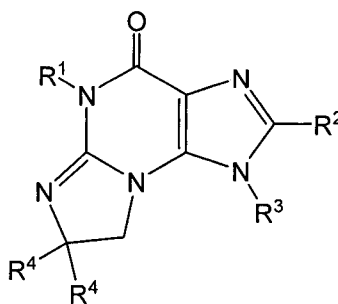
Las siguientes abreviaturas se usan más adelante y tienen los siguientes significados: *t*-butilo es butilo terciario, DIPEA es diisopropiletilamina, DMA es *N,N*-dimetilacetamida, DME es dimetoxietano, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, Et₃N es trietilamina, *i*-Pr es isopropilo, LCMS es espectrometría de masa cromatografía líquida, MeOH es metanol, NaOMe es metóxido de sodio, NBS es *N*-bromosuccinimida, NMP es *N*-metilpirrolidona, RMN es resonancia magnética nuclear, Ph es fenilo y THF es tetrahidrofurano.

Derivados de Guanina Policíclicos

La presente invención ofrece Derivados de Guanina Policíclicos de las fórmulas (I) y (II), composiciones de los mismos y métodos de uso para el tratamiento o prevención de una Afección en un paciente.

Derivados de Guanina Policíclicos de la Fórmula (I)

En una realización, la presente invención ofrece un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

147

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definieron anteriormente para los Compuestos de la Fórmula (I).

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo.

En otra realización, R^1 es etilo.

En una realización, R^2 es arilo.

En otra realización, R^2 es $-alquilen-arilo$.

En otra realización, R^2 es heteroarilo.

En otra realización, R^2 es heterocicloalquilo.

En una realización, R^2 es fenilo, que se puede sustituir con R^5 .

En otra realización, R^2 es bencilo, que se puede sustituir opcionalmente con R^5 .

En otra realización, R^2 es piridilo, que se puede sustituir opcionalmente con R^5 .

En otra realización, R^2 es piperidinilo o piperazinilo, que se puede opcionalmente sustituir con R^5 .

En una realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo y B es alquilo, arilo, $-alquilen-arilo$, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde A y B se pueden sustituir opcionalmente tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo y B es arilo, en donde A y B se pueden opcionalmente sustituir tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es un heteroarilo de 6 miembros y B es arilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidas tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es piridilo y B es arilo, en donde A y B se pueden opcionalmente sustituir tal como se estableció anteriormente para los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo y B es fenilo, en donde A y B se pueden opcionalmente sustituir tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización aún, R^2 es $-A-B$, en donde A es un heteroarilo de 6 miembros y B es un fenilo, en donde A y B se pueden opcionalmente sustituir tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es piridilo y B es fenilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidos tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es un heteroarilo y A es alquilo, arilo, -alquilen-arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde A y B se pueden opcionalmente sustituir tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es un heteroarilo y A es arilo, en donde A y B pueden opcionalmente sustituir tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En una realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es un heteroarilo de 6 miembros y A es arilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidos tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

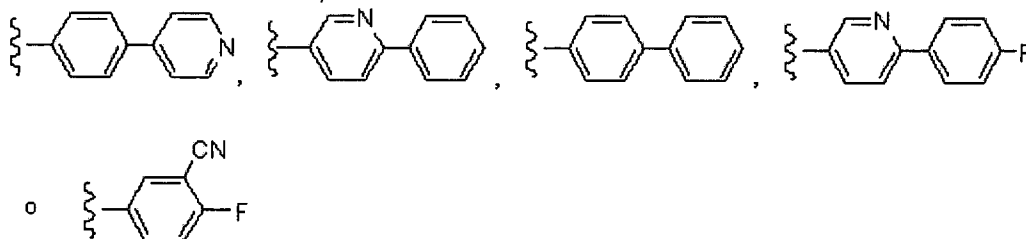
En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es piridilo y A es arilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidos tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es heteroarilo y A es fenilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidos tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

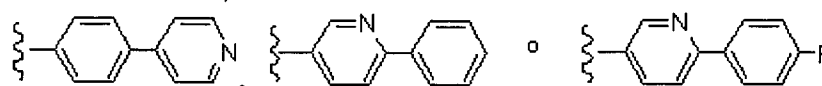
En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es heteroarilo de 6 miembros y A es fenilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidos tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es piridilo y A es fenilo, en donde A y B pueden ser opcionalmente sustituidos tal como se estableció anteriormente con los compuestos de la fórmula (I).

En una realización, R^2 es:



En otra realización, R^2 es:



En una realización, R^3 es $-\text{alquilen-arilo}$, o $-\text{alquilen-heterocicloalquilo}$, en donde un grupo arilo o heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente con R^7 .

En otra realización, R^3 es $-\text{alquilen-arilo}$, o $-\text{alquilen-heterocicloalquilo}$, en donde un grupo arilo o heterocicloalquilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 , en donde R^7 representa desde 1 hasta 3 grupos halo, que pueden ser iguales o diferentes.

150

En una realización, R^3 es -alquilen-arilo.

En otra realización, R^3 es -alquilen-cicloalquilo.

En otra realización, R^3 es arilo- CH_2

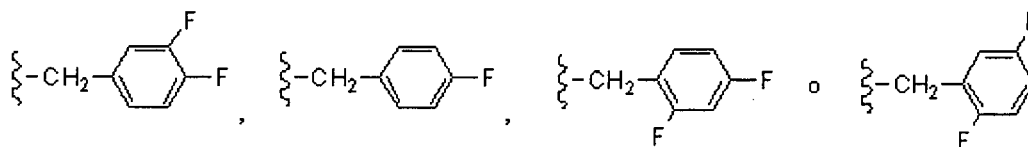
En otra realización, R^3 es fenilo- CH_2 , en donde un grupo fenilo puede ser opcionalmente sustituido con R^7 .

En otra realización, R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos de F.

En otra realización, R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo está monosustituido con un átomo F.

En otra realización, R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo es está disustituido con dos átomos F.

En una realización, R^3 es:



En otra realización, R^3 es cicloalquilo- CH_2 .

En otra realización, R^3 es ciclobutilo- CH_2 o ciclohexilo- CH_2 .

En una realización, cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo, isopropilo, sec-butilo o t-butilo.

En otra realización, una aparición de R^4 es H y la otra es alquilo C_1-C_6 .

En incluso otra realización, una aparición de R^4 es H y la otra es metilo, isopropilo, sec-butilo o t-butilo.

En otra realización más, una aparición de R^4 es H y la otra es metilo, isopropilo.

En otra realización, cada aparición de R^4 es alquilo C_1-C_6 .

En incluso otra realización, cada aparición de R^4 es metilo.

B1

En una realización, una aparición de R^4 es H y la otra es cicloalquilo.

En otra realización, una aparición de R^4 es H la otra es ciclopropilo.

En una realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 3 hasta 7 miembros.

En otra realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 5 miembros.

En otra realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 6 miembros.

En otra realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 5 miembros que se fusiona con un anillo de benceno.

En otra realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 6 miembros que se fusiona con un anillo de benceno.

En una realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 y R^2 fenilo, que se puede sustituir con R^5 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 y R^2 es bencilo, que se puede sustituir con R^5 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 y R^2 es piridilo, que se puede sustituir opcionalmente con R^5 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 y R^2 es piperidinilo o piperazinilo, que se puede sustituir opcionalmente con R^5 .

En una realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es fenilo, que se puede sustituir con R^5 ; y R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con R^7 .

152

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es bencilo; que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; y R^3 es $-CH_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con R^7 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo; que se puede sustituir opcionalmente con R^5 ; y R^3 es $-CH_2$ -fenilo, en donde en grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir por R^7 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piperidinilo o piperazinilo; que opcionalmente se sustituyen con R^5 ; y R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con 1 ó 2 átomos F.

En una realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es fenilo; que se puede sustituir con R^5 ; y R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es bencilo; que se puede sustituir opcionalmente con R^5 ; y R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo; que se puede sustituir opcionalmente con R^5 ; y R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F.

En otra realización aún, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es piperidinilo o piperazinilo; que opcionalmente se sustituye con R^5 ; y R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F.

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es fenilo; que se puede sustituir con R^5 ; y R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo $-CH_2$.

En otra realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es bencilo; que se puede opcionalmente reemplazar con R^5 ; y R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo- CH_2 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo; que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; y R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo- CH_2 .

153

En otra realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es piperidinilo o piperazinilo; que opcionalmente se sustituyen con R^5 ; y R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo- CH_2 .

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es fenilo; que se puede sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 ; y cada grupo R^4 es independientemente seleccionado de H y alquilo- C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es bencilo; que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 ; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo- C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo; que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 ; y cada grupo R^4 es independientemente seleccionado de H y alquilo- C_1-C_6 .

En otra realización aún, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piperidinilo o piperazinilo; que opcionalmente se sustituye con R^5 ; R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y cada grupo R^4 se selecciona en forma independiente de H y alquilo C_1-C_6 .

En una realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es fenilo; que se puede sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es bencilo; que se puede sustituir opcionalmente con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se

ASH

sustituye con uno o dos átomos F; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo; que se puede sustituir opcionalmente con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2-$, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piperidinilo o piperazinilo; que se puede sustituir opcionalmente con R^5 ; R^3 es fenilo- $-CH_2-$, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En una realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es fenilo; que se puede sustituir con R^5 ; R^3 es ciclohexilo- $-CH_2$ o ciclobutilo- $-CH_2$; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 , R^2 es bencilo, que se pueden sustituir opcionalmente con R^5 , R^3 es ciclohexilo- $-CH_2$ o ciclobutilo $-CH_2$; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es piridilo; que se pueden sustituir opcionalmente con R^5 , R^3 es ciclohexilo- $-CH_2$ o ciclobutilo $-CH_2$; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En otra realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es piperidinilo o piperazinilo; que se pueden sustituir opcionalmente con R^5 , R^3 es ciclohexilo- $-CH_2$ o ciclobutilo $-CH_2$; y cada grupo R^4 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es fenilo; que se pueden sustituir opcionalmente con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 ; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es bencilo, que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 ; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es piridilo, que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se puede opcionalmente sustituir con R^7 ; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización aún, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es piperidinilo o piperazinilo, que opcionalmente se sustituyen con R^5 ; R^3 es $-CH_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se puede sustituir con uno o dos átomos F; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es fenilo, que se puede sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es bencilo, que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo, que se puede opcionalmente sustituir con R^5 ; R^3 es fenilo $-CH_2$, en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piperidinilo o piperazinilo, que opcionalmente se sustituye con R^5 ; R^3 es fenilo- CH_2 , en donde el grupo fenilo se sustituye con uno o dos átomos F; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es fenilo, que se puede sustituir con R^5 ; R^3 es ciclohexilo $-CH_2-$ o ciclobutilo $-CH_2-$; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

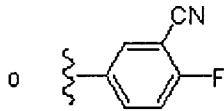
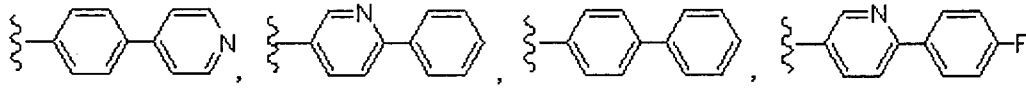
En otra realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$; R^2 es bencilo, que opcionalmente se sustituye con R^5 ; R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo $-CH_2$; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piridilo, que opcionalmente se sustituye con R^5 ; R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo $-CH_2$; y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es alquilo- C_1-C_6 ; R^2 es piperidinilo o piperazinilo, que opcionalmente se sustituye con R^5 ; R^3 es ciclohexilo- CH_2 o ciclobutilo $-CH_2$;

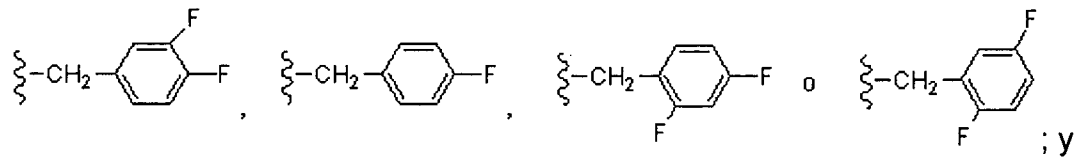
y ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente se pueden fusionar con un anillo de benceno.

En una realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:



;

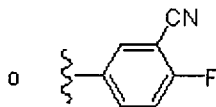
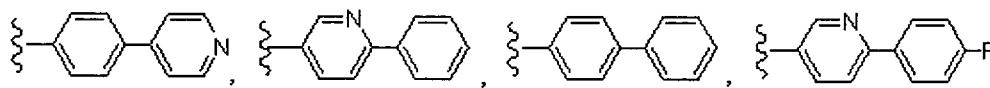
R^3 es:



; y

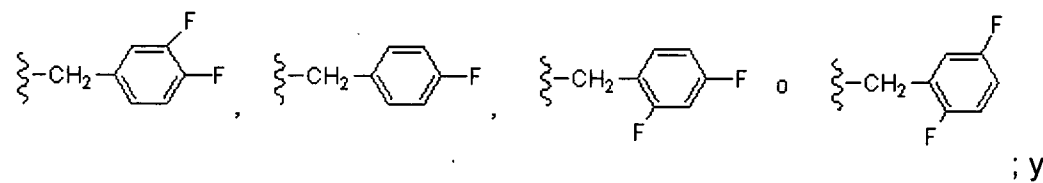
Ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, juntos para formar un anillo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de benceno.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:



;

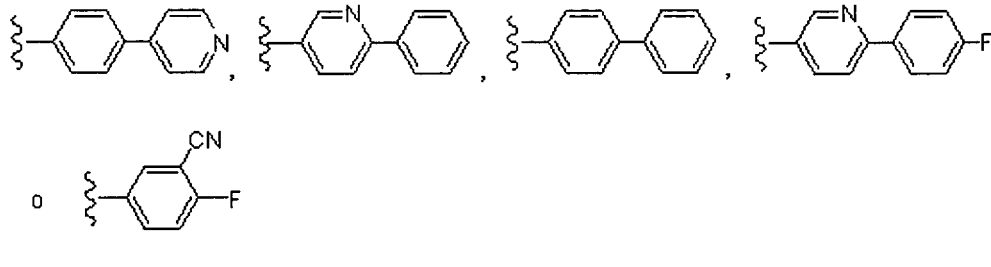
R^3 es:



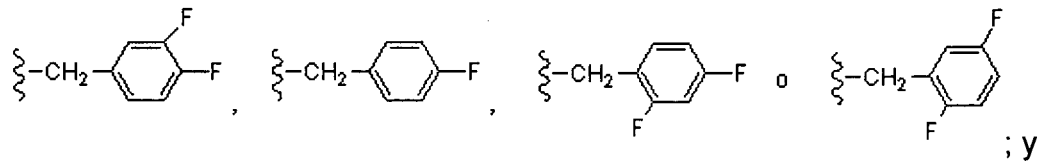
; y

Cada uno de los grupos R^4 es independientemente alquilo $-C_1-C_6$.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:

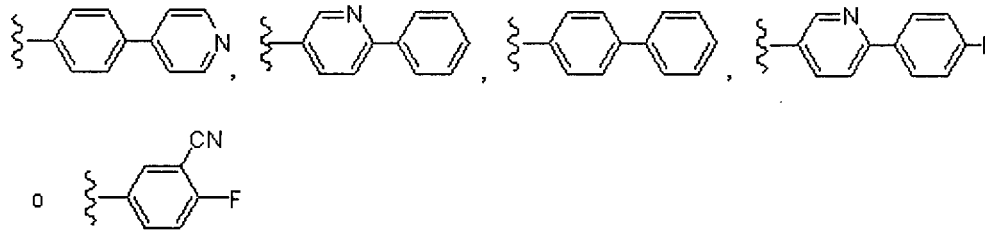


R^3 es:

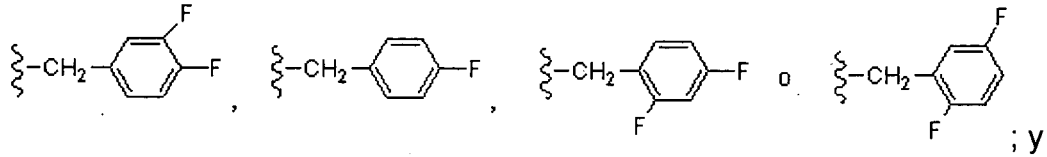


Cada uno de los grupos R^4 es metilo.

En incluso otra realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:

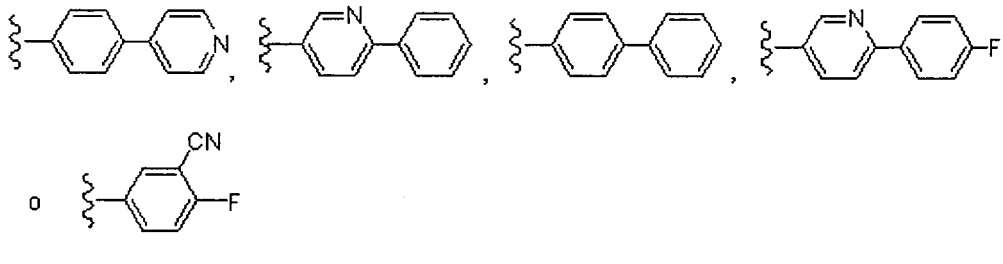


R^3 es:

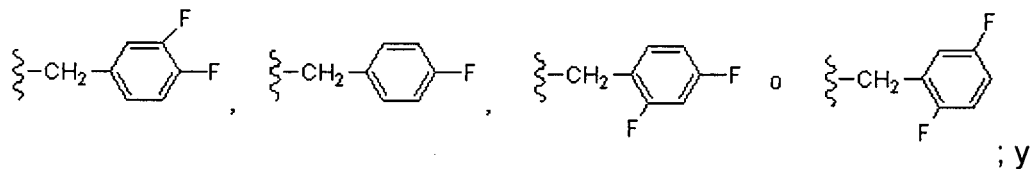


Un grupo R^4 es H y el otro grupo R^4 es alquilo -C₁-C₆.

En otra realización más, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:

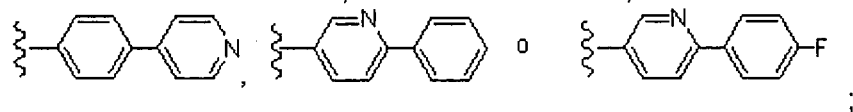


R^3 es:

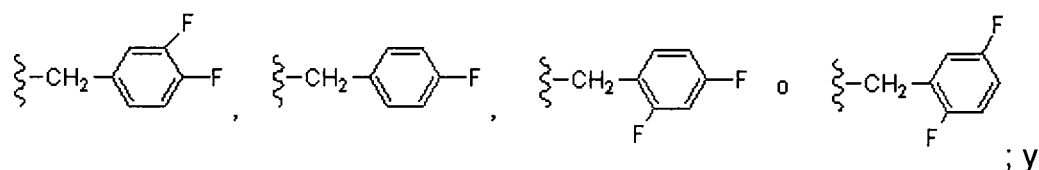


un grupo R^4 es H y el otro grupo R^4 es isopropilo.

En una realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:

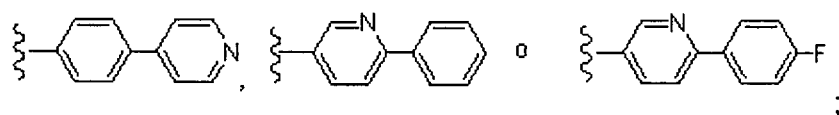


R^3 es:

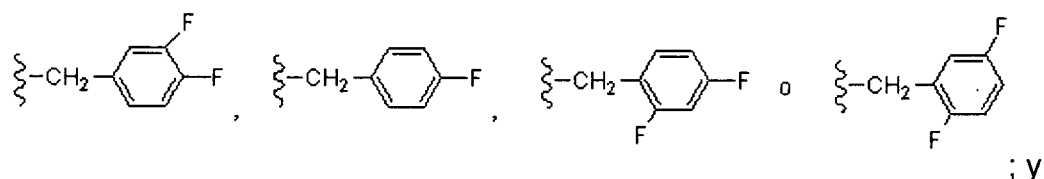


ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, unidos para formar un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de benceno.

En una realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:

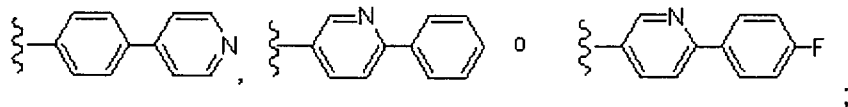


R^3 es:

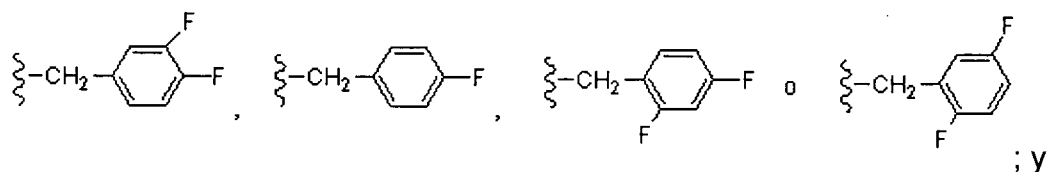


cada uno de los grupos R^4 es independientemente alquilo $-C_1-C_6$.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:



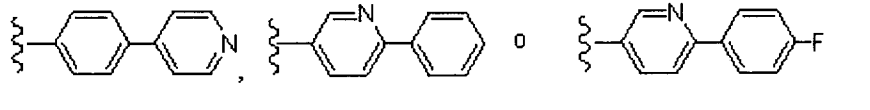
R^3 es:



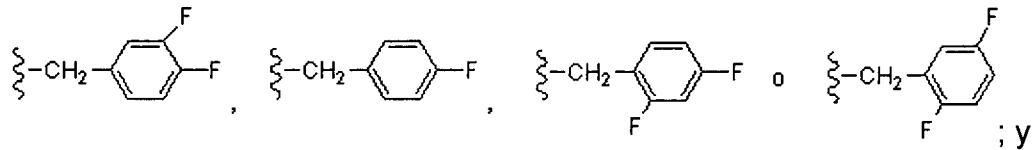
760

cada uno de los grupos R^4 es metilo.

En incluso otra realización, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:

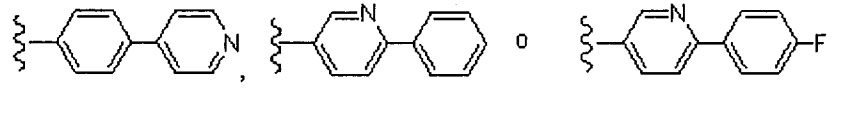


R^3 es:

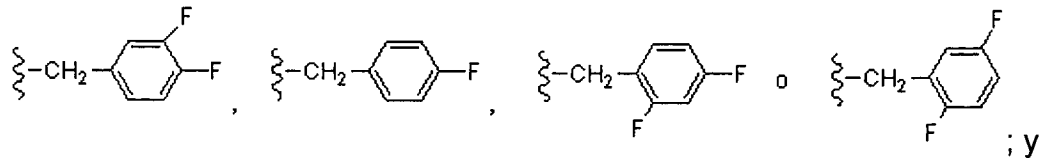


un grupo R^4 es H y el otro grupo R^4 es alquilo $-C_1-C_6$.

En otra realización más, R^1 es metilo o etilo; R^2 es:



R^3 es:



un grupo R^4 es H y el otro grupo R^4 es isopropilo.

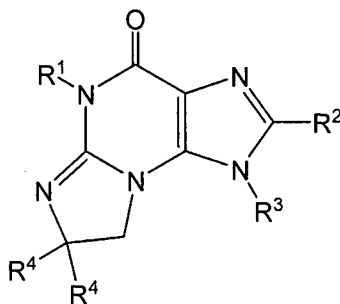
En una realización, para los Compuesto de la Fórmula (I), las variables R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre si.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma purificada.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I) puede ser un antagonista de $P2X_7$.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) poseen la fórmula (Ia):

164



(Ia)

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^1 es alquilo -C₁-C₆;

R^2 es -A-B,

A es alquilo, arilo, -alquilen-arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con R^5 ;

B es alquilo, arilo, -alquilen-arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse de modo opcional con R^5 tal que al menos uno de A y B es heteroarilo;

R^3 es -alquilen-arilo, en donde el resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con R^7 ;

cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo -C₁-C₆, o ambos grupos R^4 juntos con el átomo de carbono al cual están unidos, unidos forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, que puede estar opcionalmente fusionado con un anillo de benceno;

R^5 representa de 1 a 3 grupos, cada uno se selecciona independientemente del grupo arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -C(O)OR⁶, -C(O)R⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -S(O)₂NHR⁶, -OH, -O-alquilo, haloalquilo, -O-haloalquilo y -NHC(O)N(R⁶)₂, donde un arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo -C₁-C₆, halo, -C(O)OR⁶ y -C(O)N(R⁶)₂;

cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo $-C_1-C_6$, arilo o heterocicloalquilo;

R^7 representa de 1 hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo $-C_1-C_6$, halo, arilo, $-N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ y haloalquilo; y

cada aparición de R^8 es independientemente H, alquilo $-C_1-C_6$ o arilo.

En una realización, R^1 es alquilo $-C_1-C_6$.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo.

En otra realización, R^1 es etilo.

En una realización, R^2 es arilo.

En otra realización, R^2 es $-\text{alquileno-arilo}$.

En otra realización, R^2 es heteroarilo.

En otra realización, R^2 es heterocicloalquilo.

En una realización, R^2 es fenilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^5 .

En otra realización, R^2 es bencilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^5 .

En otra realización, R^2 es piridilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^5 .

En otra realización, R^2 es piperidinilo o piperazinilo, el cual está opcionalmente sustituido con R^5 .

En una realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo y B es alquilo, arilo, $-\text{alquileno-arilo}$, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde A y B puede estar opcionalmente sustituido como se establece anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo y B es arilo, en donde A y B puede estar opcionalmente sustituido como se establece anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo de 6 miembros y B es arilo, en donde A y B puede estar opcionalmente sustituido como se establece anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En incluso otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es piridilo y B es arilo, en donde A y B puede estar opcionalmente sustituido como se establece anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo y B es fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización más, R^2 es $-A-B$, en donde A es heteroarilo de 6 miembros y B es fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde A es piridilo y B es fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

En una realización adicional, R^2 es $-A-B$, en donde B es heteroarilo y A es alquilo, arilo, -alquilen-arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es heteroarilo y A es arilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

NGH

En una realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es 6-membered heteroarilo y A es arilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

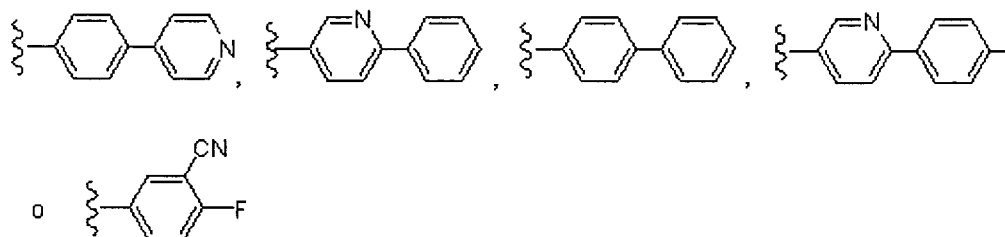
En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es piridilo y A es arilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es heteroarilo y A es fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

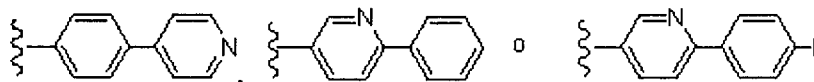
En incluso otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es heteroarilo de 6 miembros y A es fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I).

En otra realización, R^2 es $-A-B$, en donde B es piridilo y A es fenilo, en donde A y B puede estar opcionalmente sustituido como se establece anteriormente para los compuesto de fórmula (I).

En una realización, R^2 es:



En otra realización, R^2 es:



En otra realización, R^3 es $-\text{CH}_2\text{-arilo}$.

En incluso otra realización, R^3 es $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, en donde el grupo fenilo se puede sustituir opcionalmente con R^7 .

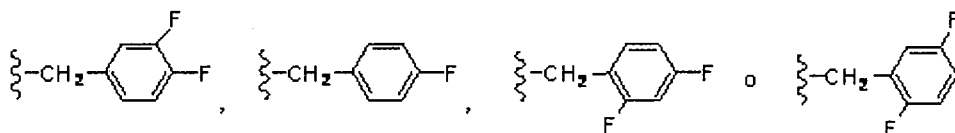
165

En otra realización, R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con uno o dos átomos de F.

En otra realización más, R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se encuentra monosustituido con un átomo de F.

En otra realización, R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se encuentra disustituido con dos átomos de F.

En otra realización, R^3 es:



En una realización, R^1 es metilo o etilo; A es heteroarilo y B es arilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de F; y cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo C_1 - C_6 .

En otra realización, R^1 es metilo o etilo; A es arilo y B es heteroarilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido con uno o dos átomos de F; y cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo C_1 - C_6 .

En otra realización, R^1 es metilo o etilo; A es heteroarilo y B es arilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo está sustituido con uno o dos átomos de F; y cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo o isopropilo.

En incluso otra realización, R^1 es metilo o etilo; A es arilo y B es heteroarilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se

PATENTE

Organización y
Digitalización CSA Ltd

DE

INVENCIÓN

09-144826

encuentra sustituido con uno o dos átomos F; y cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo o isopropilo.

En otra realización, R^1 es metilo o etilo; A es piridilo y B es fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se encuentra sustituido con uno o dos átomos F; y cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo o isopropilo.

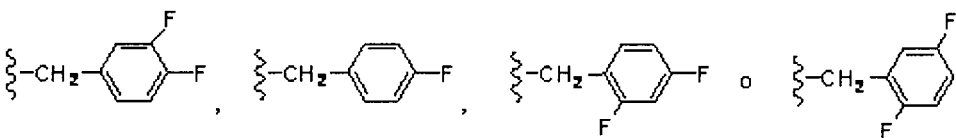
En otra realización, R^1 es metilo o etilo; A es fenilo y B es piridilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se encuentra sustituido con uno o dos átomos F; y cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo o isopropilo.

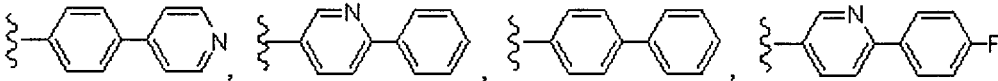
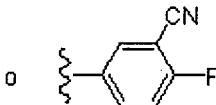
En otra realización más, R^1 es metilo o etilo; A y B son cada uno piridilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se encuentra sustituido con uno o dos átomos F; y cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo o isopropilo.

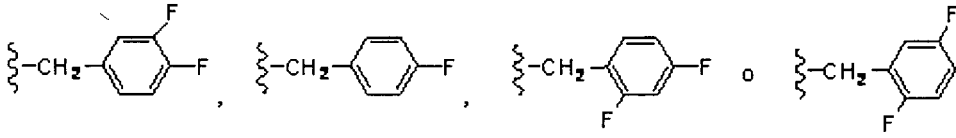
En una realización adicional, R^1 es metilo o etilo; A y B son cada uno fenilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I); R^3 es $-\text{CH}_2$ -fenilo, en donde el grupo fenilo se encuentra sustituido con uno o dos átomos F; y cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo o isopropilo.

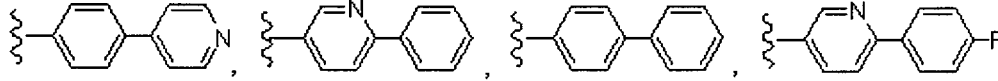
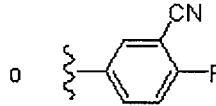
En una realización, R^1 es metilo o etilo; uno de A y B es piridilo y el otro es fenilo o piridilo, en donde A y B pueden sustituirse de modo opcional como se establece para los compuestos de la fórmula (I); R^3

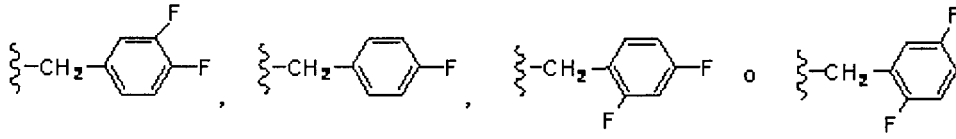
167

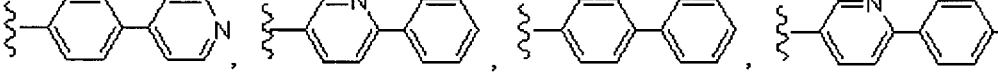
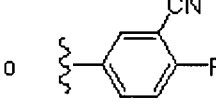
es:  ; y cada aparición de R⁴ es independientemente H, metilo o isopropilo.

En otra realización, R¹ es metilo o etilo; R²  ; R³ 

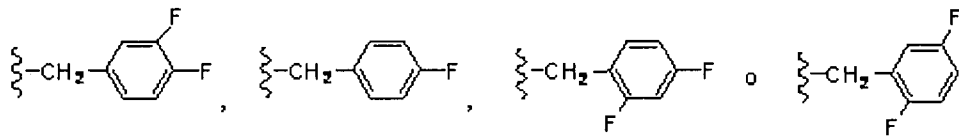
es:  ; y cada aparición de R⁴ es independientemente H, metilo o isopropilo.

En otra realización, R¹ es metilo o etilo; R²  ; R³ 

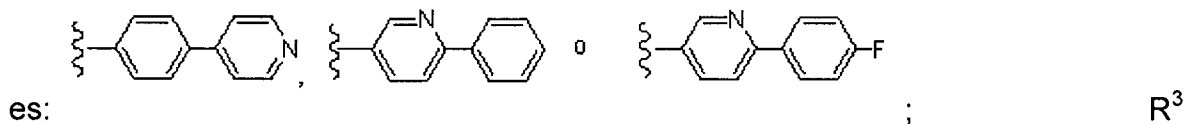
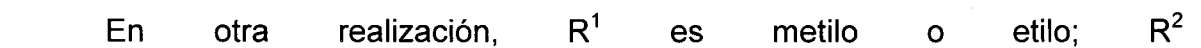
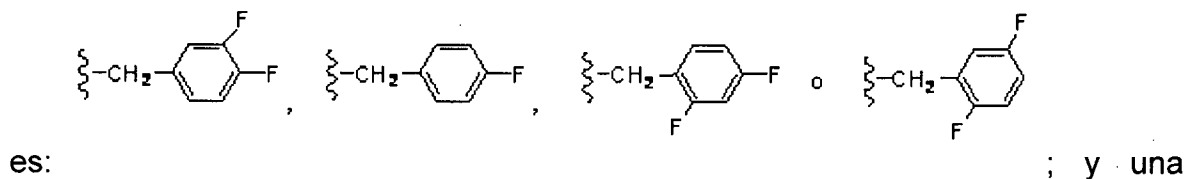
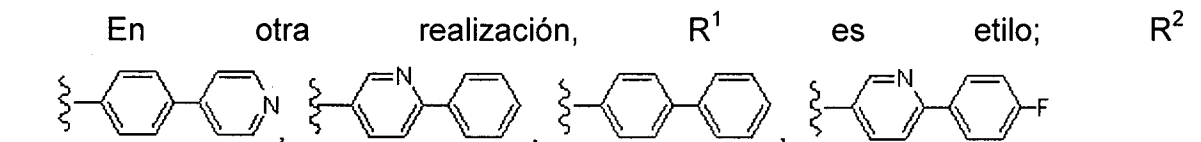
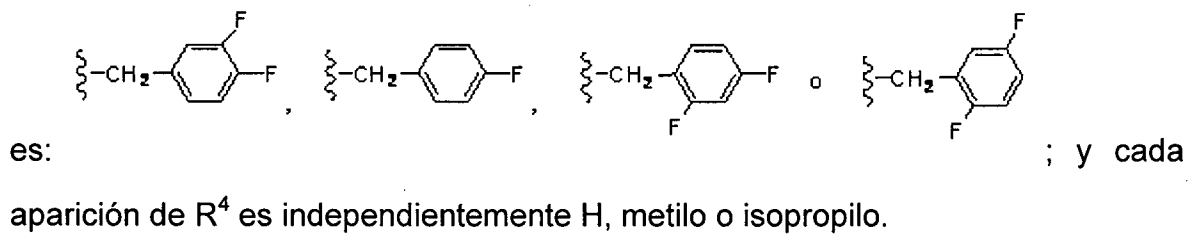
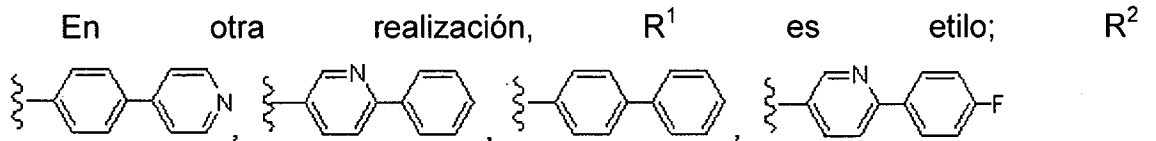
es:  ; y cada aparición de R⁴ es metilo.

En otra realización, R¹ es metilo o etilo; R²  ; R³ 

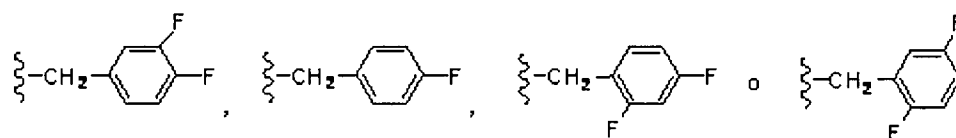
168



es: ; y una aparición de R^4 es H, y la otra aparición de R^4 es isopropilo.

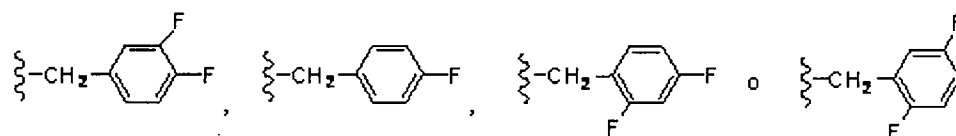
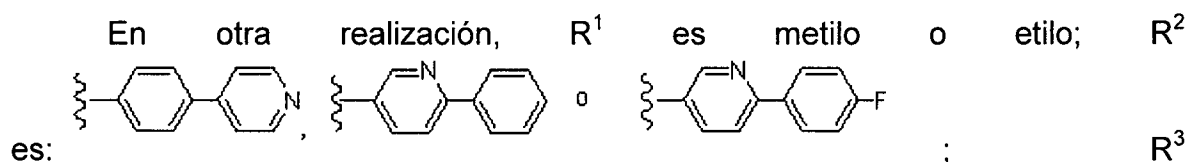


46d



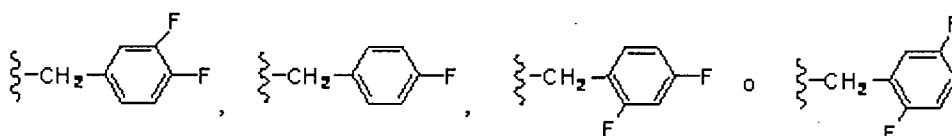
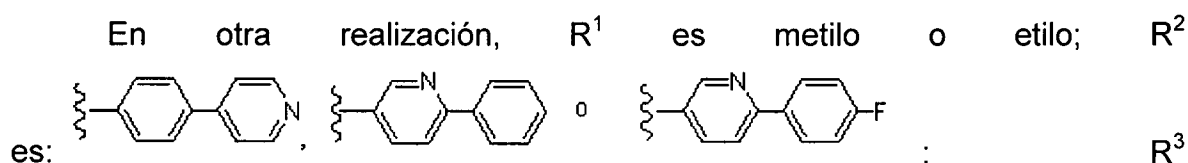
es: _____; y cada

aparición de R⁴ es independientemente H, metilo o isopropilo.



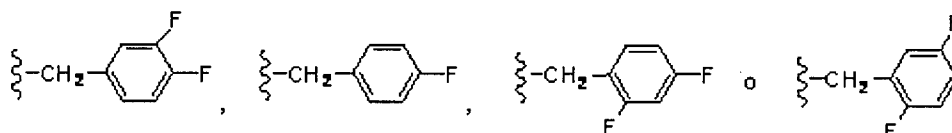
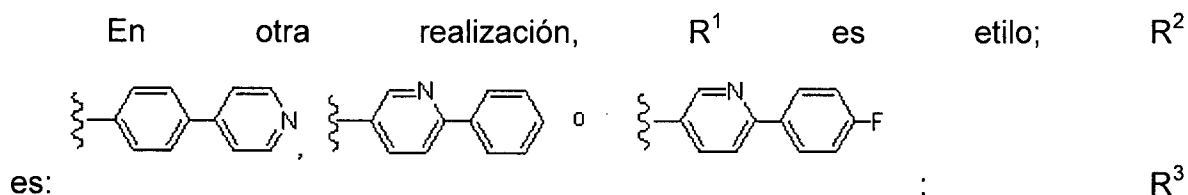
es: _____; y cada

aparición de R^4 es metilo.



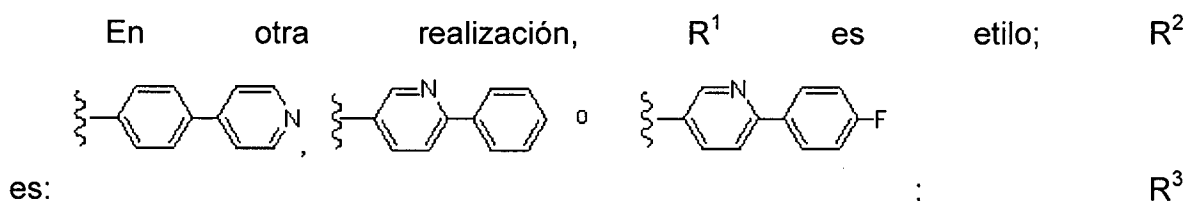
es: F_1 ; y una

aparición de R^4 es H, y la otra aparición de R^4 es isopropilo.

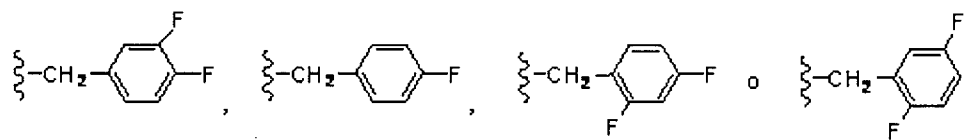


es: _____; y cada

aparición de R⁴ es independientemente H, metilo o isopropilo.



120



es: ; y una aparición de R⁴ es H, y la otra aparición de R⁴ es isopropilo.

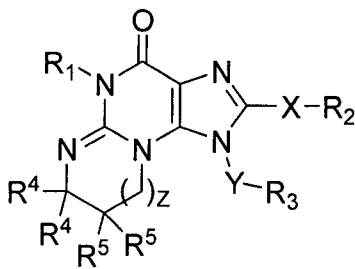
En una realización, para los Compuestos de Fórmula (Ia), las variables R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre si.

En otra realización, un compuesto de fórmula (Ia) se encuentra en forma purificada.

En otra realización, un compuesto de fórmula (Ia) puede ser un antagonista de P2X₇.

Los Derivados de Guanina Policíclicos de Fórmula (II)

En otra realización, la presente invención proporciona los Derivados de Guanina Policíclicos de Fórmula (II):



(II)

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y z se definen anteriormente por los Compuesto de la Fórmula (II).

En una realización, z es 0. En otra realización, z es 1.

En una realización, X está ausente

En una realización, X es arileno.

En otra realización, X es alquilenos.

En incluso otra realización, X es alquenileno.

En otra realización, X es alquinileno.

En otra realización, X es cicloalquileo.

En otra realización, X es heterocicloalquileo.

En incluso otra realización, X es heteroarileno.

En otra realización más, X es $-S-$.

En una realización, X es $-NH-$.

En otra realización, X es $-O-$.

En otra realización, X es $-CH_2-$.

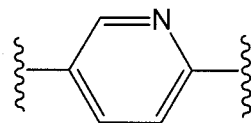
En otra realización, X es $-CH_2CH_2-$.

En otra realización, X es $-C\equiv C-$.

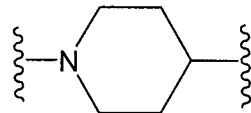
En incluso otra realización, X es:



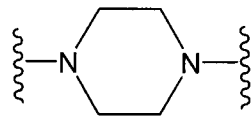
En otra realización más, X es:



En una realización adicional, X es:



En otra realización, X es:



En una realización, Y está ausente

En otra realización, Y es arileno.

En otra realización, Y es alquileo.

En incluso otra realización, Y es alquenileno.

En otra realización, Y es alquinileno.

En otra realización, Y es cicloalquileo.

172

En otra realización, Y es heterocicloalquileo.

En incluso otra realización, Y es heteroarileno.

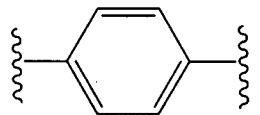
En otra realización más, Y es -S-.

En una realización, Y es -NH-.

En otra realización, Y es -O-.

En otra realización, Y es -CH₂-.

En incluso otra realización, Y es:



En una realización, R¹ es alquilo.

En otra realización, R¹ es -alquileo-N(R⁷)₂.

En incluso otra realización, R¹ es arilo.

En otra realización más, R¹ es cicloalquilo.

En una realización, R¹ es heteroarilo.

En otra realización, R¹ es heterocicloalquilo.

En otra realización, R¹ es hidroxialquilo.

En incluso otra realización, R¹ es haloalquilo.

En una realización adicional, R¹ es -alquileo-alcoxi.

En una realización, R¹ es alquilo -C₁-C₆.

En otra realización, R¹ es metilo.

En incluso otra realización, R¹ es etilo.

En incluso otra realización, R¹ es -alquileo-arilo.

En otra realización más, R¹ es -alquileo-cicloalquilo.

En una realización, R¹ es -alquileo-heteroarilo.

En otra realización, R¹ es -alquileo-heterocicloalquilo.

En una realización, R² es H

En otra realización, R² es alquilo

En otra realización, R² es heteroarilo.

173

En otra realización más, R^2 es cicloalquilo.

En otra realización, R^2 es heterocicloalquilo.

En una realización adicional, R^2 es arilo.

En otra realización, R^2 es hidroxialquilo.

En otra realización, R^2 es haloalquilo.

En otra realización, R^2 es $-N(R^7)_2$.

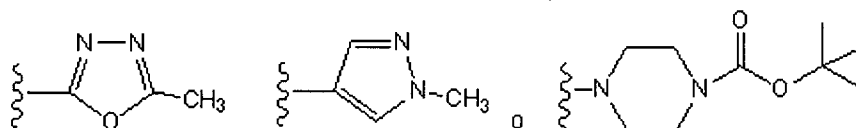
En incluso otra realización, R^2 es fenilo.

En incluso otra realización, R^2 es piridilo.

En otra realización, R^2 es furazanilo.

En otra realización, R^2 es imidazolilo.

En otra realización, R^2 es 4-fluoropiridilo,



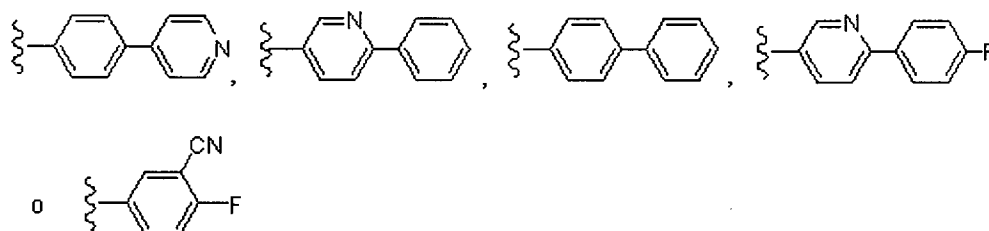
En una realización, X está ausente y R^2 es fenilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^6 .

En otra realización, $-X-R^2$ es bencilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^6 .

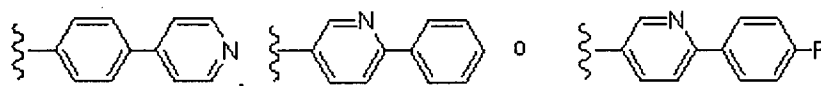
En otra realización, X está ausente y R^2 es piridilo el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^6 .

En otra realización, X está ausente y R^2 es piperidinilo o piperazinilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con R^6 .

En una realización, $-X-R^2$ es:



En otra realización, $-X-R^2$ es:



En una realización, R^3 es H.

En otra realización, R^3 es alquilo.

En otra realización, R^3 es heteroarilo.

En otra realización más, R^3 es cicloalquilo.

En otra realización, R^3 es heterocicloalquilo.

En una realización adicional, R^3 es arilo.

En otra realización, R^3 es hidroxialquilo.

En otra realización, R^3 es haloalquilo.

En otra realización, R^3 es $-N(R^7)_2$.

En otra realización, R^3 es fenilo.

En otra realización, R^3 es ciclobutilo.

En otra realización, R^3 es ciclopentilo.

En incluso otra realización, R^3 es ciclohexilo.

En otra realización más, R^3 es tetrahidrofurano.

En una realización, $-X-R^3$ es alquilen-arilo.

En otra realización, $-X-R^3$ es $-\text{alquilen-cicloalquilo}$.

En otra realización, $-X-R^3$ es $-\text{CH}_2\text{-arilo}$.

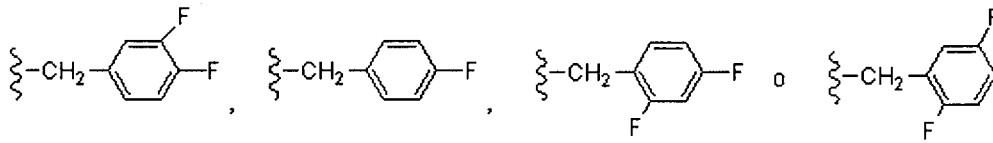
En incluso otra realización, $-X-R^3$ es $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, en donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con R^7 .

En otra realización, $-X-R^3$ es $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de F.

En otra realización, $-X-R^3$ es $-\text{CH}_2\text{-fenil}$, en donde el grupo fenilo está monosustituido con un átomo de F.

En otra realización, $-X-R^3$ es $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, en donde el grupo fenilo está disustituido con dos átomos de F.

En una realización, $-X-R^3$ es:



En una realización, cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo $-C_1-C_6$.

En otra realización, cada aparición de R^4 es independientemente H, metilo, isopropilo, sec-butilo o t-butilo.

En otra realización, cada aparición de R^4 es H y el otro es alquilo $-C_1-C_6$.

En incluso otra realización, cada aparición de R^4 es H y el otro es metilo, isopropilo, sec-butilo o t-butilo.

En otra realización más, una aparición de R^4 es H y el otro es isopropilo.

En otra realización, cada aparición de R^4 es alquilo $-C_1-C_6$.

En incluso otra realización, cada aparición de R^4 es metilo.

En una realización, una aparición de R^4 es H y el otro es cicloalquilo.

En otra realización, una aparición de R^4 es H el otro es ciclopropilo.

En una realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, juntos forman un grupo cicloalquilo de 3 hasta 7 miembros.

En otra realización, ambos grupos de R^4 grupos, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, juntos forman un grupo cicloalquilo de 5 miembros.

En otra realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, juntos forman un grupo cicloalquilo de 6 miembros.

En incluso otra realización, ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, juntos forman un grupo cicloalquilo de 5 miembros que está fusionado a un anillo de benceno.

En otra realización más, ambos grupos de R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, juntos forman un grupo cicloalquilo de 6 miembros que está fusionado a un anillo de benceno.

MB

En una realización, un compuesto de fórmula (II) es a un compuesto de fórmula (I) y se puede entender que cuando un compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (I), todas las realizaciones enumeradas anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) también aplica.

En una realización, para los compuestos de Fórmula (II), las variables R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre si.

En otra realización, un compuesto de fórmula (II) se encuentra en forma purificada.

En otra realización, un compuesto de fórmula (II) puede ser un antagonista de P2X₇.

Los ejemplos no limitantes de los Derivados de Guanina Policíclicos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

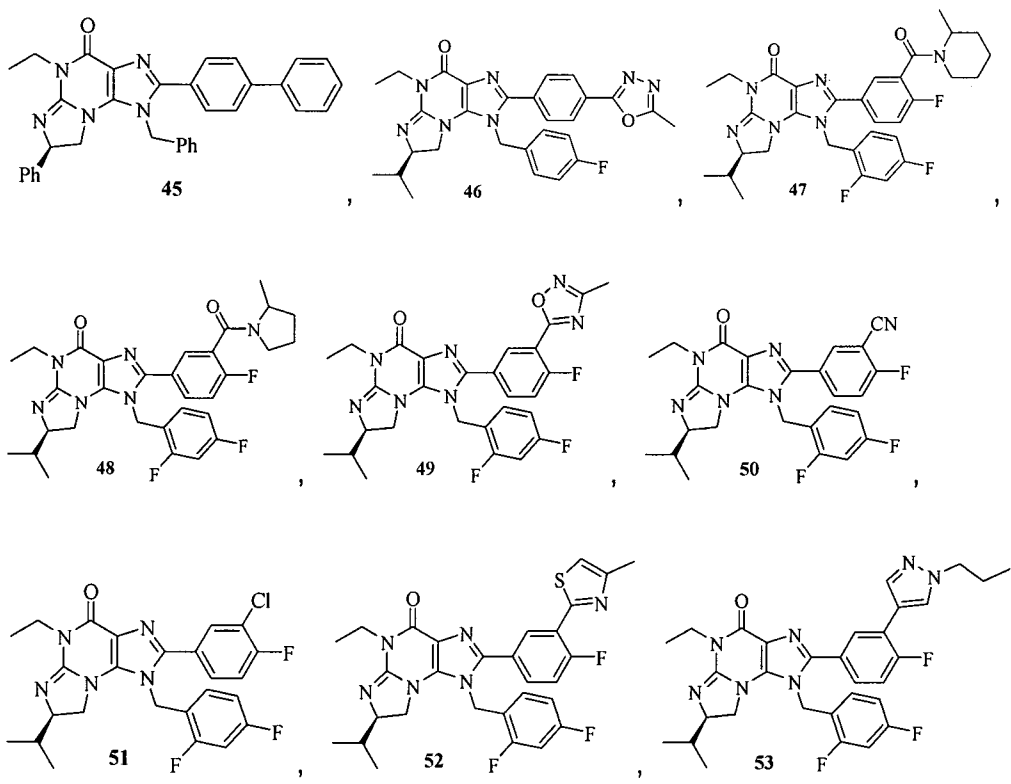
No.	Estructura	No.	Estructura
1		23	
2		24	
3		25	
4		26	
5		27	
6		28	

192

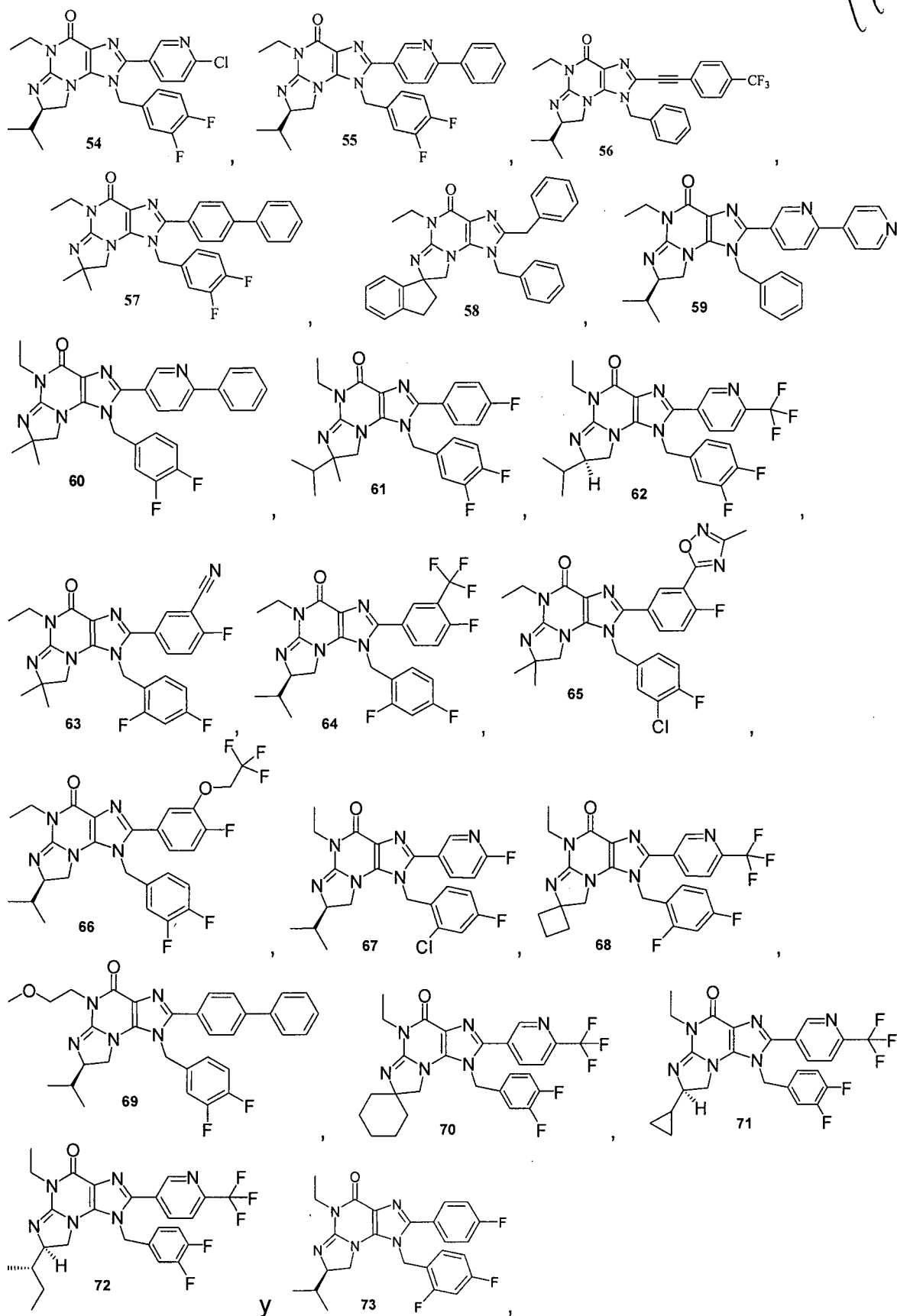
7		29	
8		30	
9		31	
10		32	
11		33	
12		34	
13		35	
14		36	
15		37	
16		38	
17		39	
18		40	

178

19		41	
20		42	
21		43	
22		44	



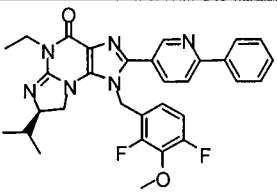
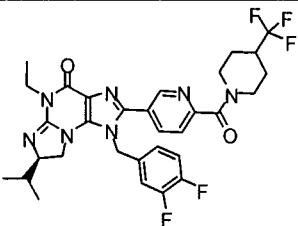
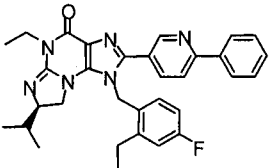
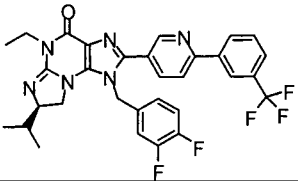
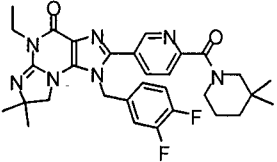
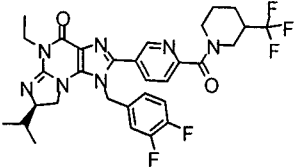
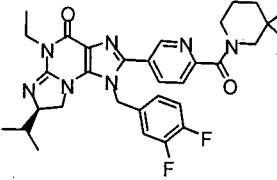
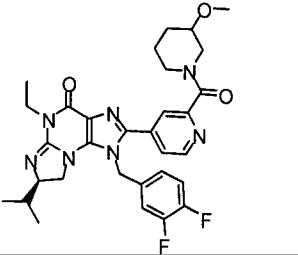
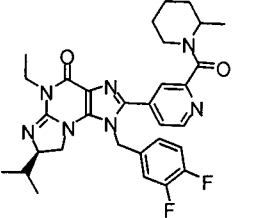
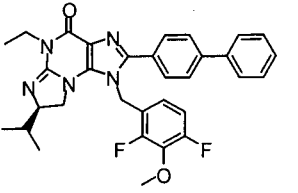
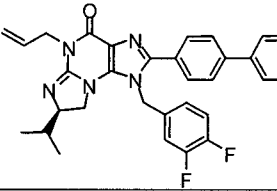
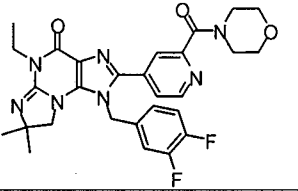
429



180

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos ilustrativos adicionales de los Derivados de Guanina Policíclicos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes compuestos:

No.	Estructura	No.	Estructura
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

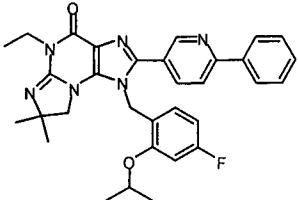
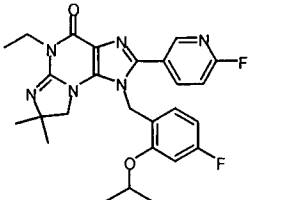
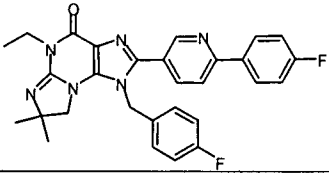
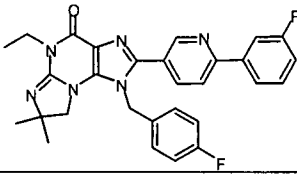
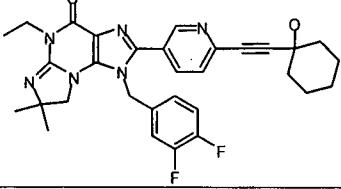
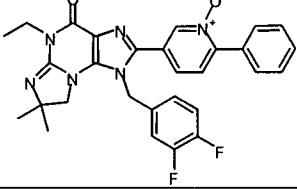
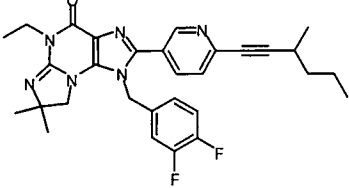
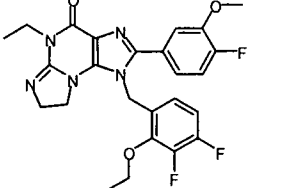
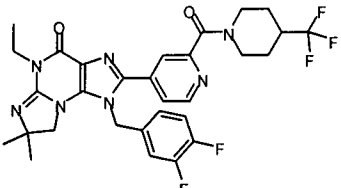
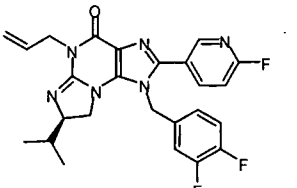
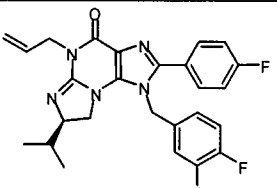
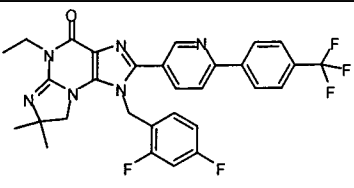
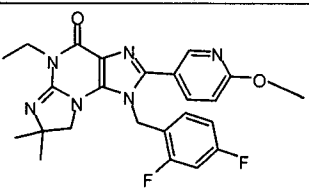
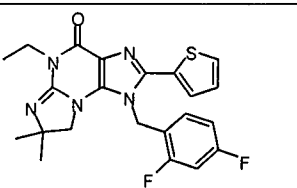
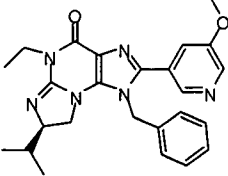
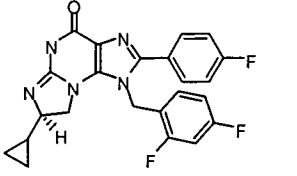
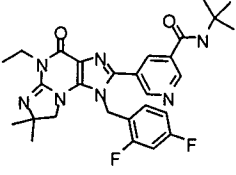
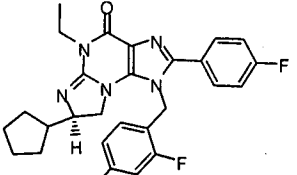
981

86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	

182

102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

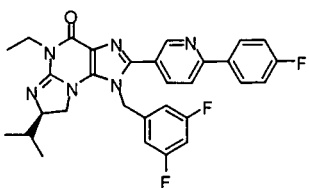
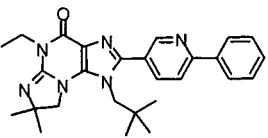
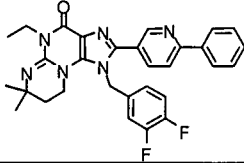
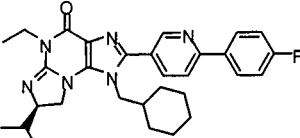
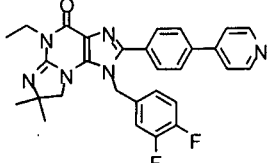
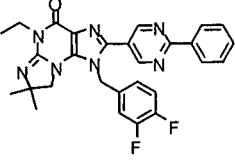
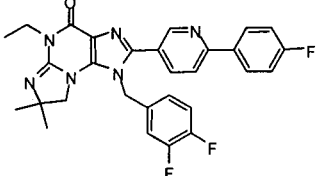
183

118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	

184

136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	

185

154		155	
156		157	
158		159	
160			

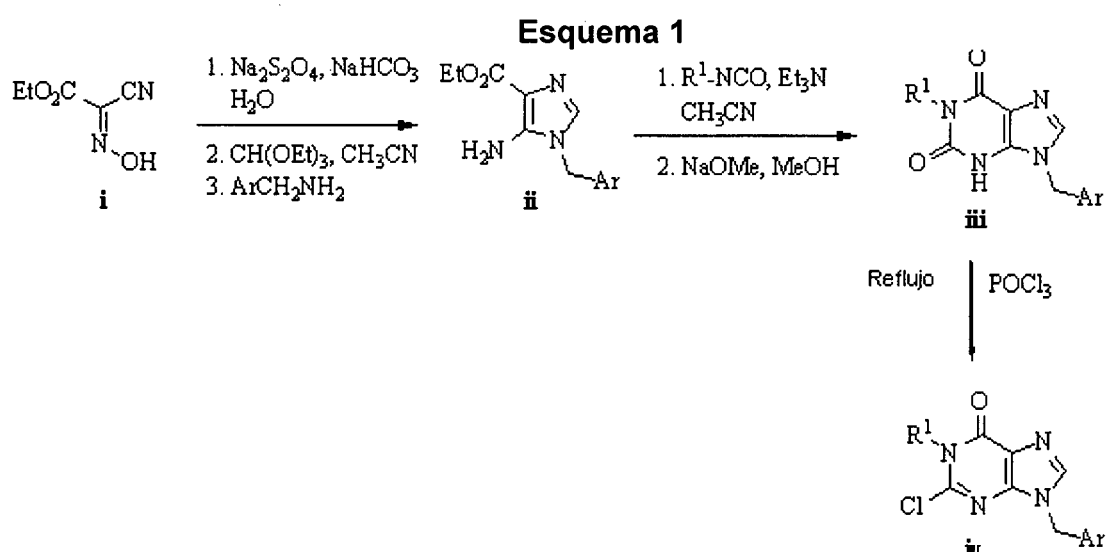
y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Métodos para la preparación de Derivados de Guanina Policíclicos

Los métodos útiles para la preparación de Derivados de Guanina Policíclicos de la presente invención se describen en los Ejemplos que siguen a continuación y se generalizan en los Esquemas 1-5. Las vías sintéticas alternativas y las estructuras análogas serán evidentes para aquellos expertos en la materia relacionada con la síntesis orgánica. Alternativamente los Derivados de Guanina Policíclicos también se pueden preparar mediante el uso de los métodos descritos en la patente estadounidense N° 5.393.755.

El esquema 1 ilustra un método útil para la preparación de compuestos dela fórmula iv, que son intermediarios para la preparación de Derivados de Guanina Policíclicos, en donde R³ es arilo -CH₂ o heteroarilo-CH₂-.

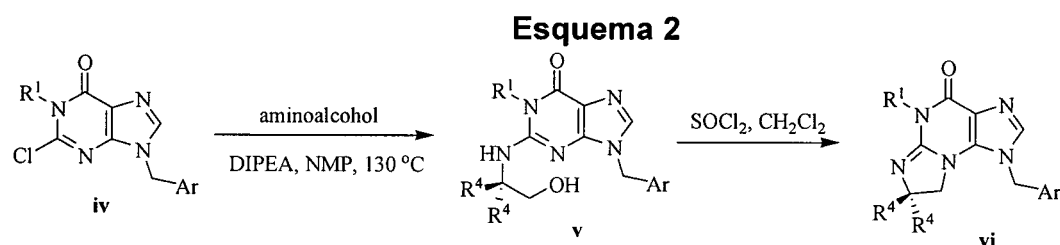
186



en donde Ar es arilo o heteroarilo.

Cianogloxilato-2-oxima de etilo (i) puede reaccionar con ditionato de sodio en presencia de una base tal como NaHCO_3 y el producto resultante causó reflujo con un clorhidrato éster etílico del ácido bencimídico sustituido adecuado, seguido del tratamiento con una benzilamina adecuada para proveer los compuestos imidazol de la fórmula ii. Un compuesto de la fórmula ii se puede reaccionar con un isocinato de la fórmula $\text{R}^1\text{-NCO}$ en presencia de una trietilamina, seguido del tratamiento con metanol para ofrecer los compuestos de la fórmula iii. Un compuesto de la fórmula iii reaccionó con oxiclورو de fósforo para ofrecer los compuestos de la fórmula iv.

El Esquema 2 ilustra un método útil para la preparación de los compuestos de la fórmula vi, que son intermediarios útiles para la preparación de Derivados de Guanina Policíclicos, en donde R^3 es arilo $-\text{CH}_2$ o heteroarilo- CH_2 .

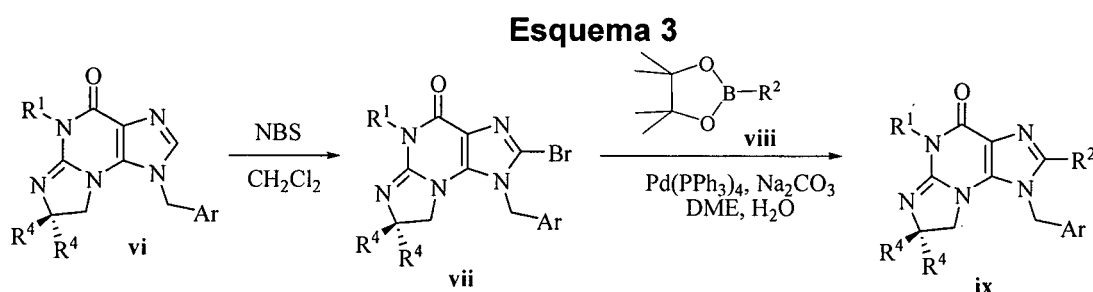


187

en donde R^1 y R^4 se describieron anteriormente para los Derivados de Guanina Policíclico y Ar es arilo o heteroarilo.

Un compuesto de la fórmula **iv** se puede acoplar con un aminoalcohol en presencia de una base no nucleofílica, tal como DIPEA, para dar los compuestos hidroxí de la fórmula **v**. Un compuesto de la fórmula **v** se puede luego ciclar ante el tratamiento con cloruro de tionilo para dar los compuestos de la fórmula **vi**.

El Esquema 3 ilustra un método útil para la preparación de los compuestos de la fórmula **ix**, que corresponden a los PDG en donde R^2 es arilo y R^3 es arilo- CH_2 o heteroarilo- CH_2 .

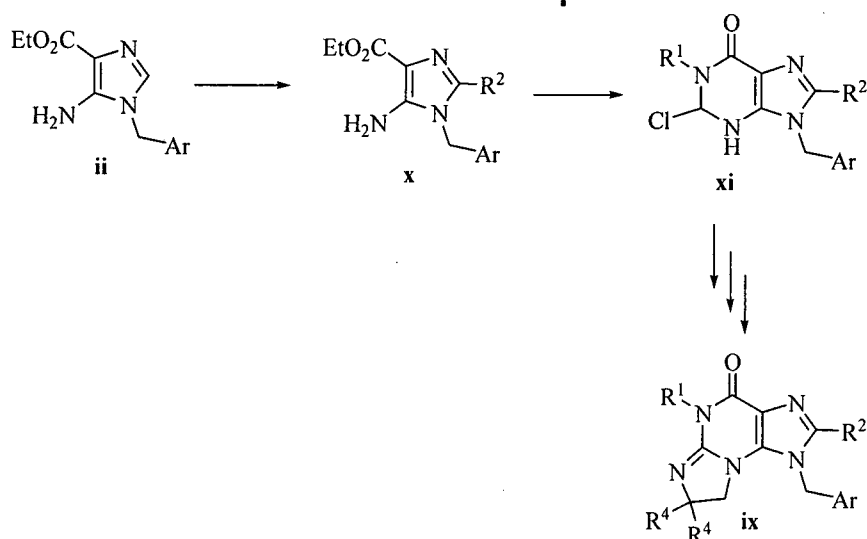


en donde R^1 y R^4 se definieron anteriormente para los Derivados de Guanina Policíclicos, R^2 es arilo, y Ar es arilo o heteroarilo.

Un compuesto de la fórmula **vi** puede ser brominado mediante N-bromosuccinimida para dar los compuestos de bromo de la fórmula **vii**, que posteriormente pueden ser acoplados con un éster borónico de la fórmula **viii** vía una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki para dar los compuestos de la fórmula **ix**. Los ésteres ácidos borónicos de la fórmula **viii** se pueden preparar usando los métodos descritos en la sección de ejemplos del presente documento o mediante los métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia relativa a la síntesis orgánica.

El Esquema 4 muestra un método alternativo para la preparación de Derivados de Guanina Policíclicos.

188

Esquema 4

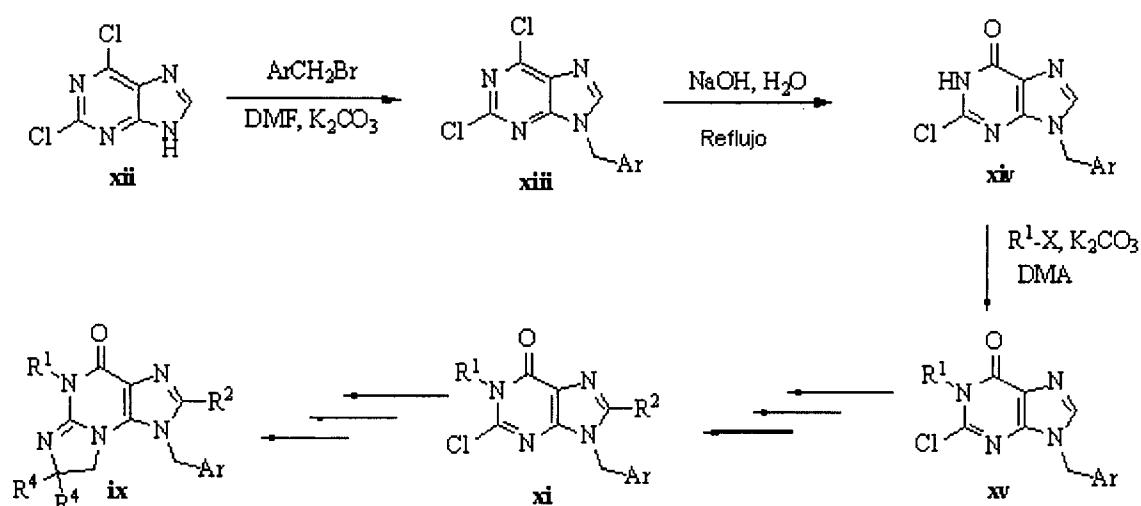
en donde R^1 y R^4 se definieron anteriormente para los Derivados de Guanina Policíclicos, R^2 es arilo, y Ar es arilo o heteroarilo.

Un compuesto imidazol de la fórmula **ii** puede ser brominado luego acoplado con un éster de ácido borónico para dar un compuesto de la fórmula **x** usando la metodología descrita en el Esquema 3 anterior. Un compuesto de la fórmula **x** se puede ciclar para dar los compuestos bicíclicos de la fórmula **xi** usando la metodología descrita en el Esquema 1 anterior. Un compuesto de la fórmula **xi** se cicla usando el método descrito en el Esquema 2 anterior para dar los compuestos bicíclicos de la fórmula **ix**.

El Esquema 5 ilustra un método alternativo para la preparación de Derivados de Guanina Policíclicos.

189

Esquema 5



en donde R^1 y R^4 se definen anteriormente para los Derivados de Guanina Policíclicos, R^2 es arilo, Ar es arilo o heteroarilo, y X es un buen grupo saliente, tales como $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{O}$ -mesilo, $-\text{O}$ -tosilo o $-\text{O}$ -triflilo.

El compuesto comercialmente disponible de la fórmula **xii** puede reaccionar con bromuro ariloalquilo en presencia de una base, tal como el carbonato de potasio, para dar los compuestos derivados de N de la fórmula **xiii**. Un compuesto de la fórmula **xiii** se puede luego convertir en los compuestos de la fórmula **xiv** ante la exposición a la base hidróxida, tal como un hidróxido de sodio. Un compuesto de la fórmula **xiv** puede luego reaccionar con un compuesto de la fórmula R^1X en presencia de una base de carbonato, tal como el carbonato de potasio para dar los compuestos de la fórmula **xv**. Los compuestos de la fórmula **xv** pueden finalmente convertirse en los compuestos de la fórmula **xi** tal como se describe anteriormente en el Esquema 4.

Los materiales de partida y reactivos descritos en los Esquemas 1-5 se encuentran disponibles comercialmente de proveedores tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Acros Organics Co. (Fair Lawn, NJ), o se pueden preparar

mediante los métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia relativa a la síntesis orgánica.

Los expertos en la materia relativa a la síntesis orgánica reconocerán que la preparación de los Derivados de Guanina Policíclicos pueden requerir la protección de ciertos grupos funcionales (es *decir*, derivatización para los fines de compatibilidad química con un estado de reacción en particular). Grupos adecuados de protección para los diversos grupos funcionales de los Derivados de Guanina Policíclicos y sus métodos para la instalación y eliminación se pueden encontrar en Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, (1999).

Usos de los Derivados de Guanina Policíclicos

Los Derivados de Guanina Policíclicos son útiles para la medicina en seres humanos y la medicina veterinaria para el tratamiento para el tratamiento o prevención de una Afección en un paciente. De acuerdo con la invención, los Derivados de Guanina Policíclicos se pueden administrar a un paciente que necesite el tratamiento o prevención de una Afección.

Tratamiento del dolor

Los Derivados de Guanina Policíclicos son útiles para el tratamiento o prevención del dolor en un paciente.

En consecuencia, en una realización, la presente invención ofrece un método para el tratamiento del dolor en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad afectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos.

191

En otra realización, la presente invención ofrece un método para el tratamiento del dolor en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad afectiva de uno o más compuestos ilustrativos 1-160.

En otra realización, En otra realización, la presente invención ofrece un método para el tratamiento del dolor en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad afectiva de uno o más Compuestos de la Fórmula (II).

Ejemplos no limitantes del dolor que puede ser tratado o prevenido con el uso de los métodos aquí indicados, incluyen dolor agudo, dolor de espalda, dolor crónico, fibromialgia, neuralgia post-hepática, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor cutáneo, dolor somático, dolor visceral, dolor del miembro residual, dolor de cáncer (incluido dolor penetrante), dolor causado por terapia con drogas (tal como la quimioterapia del cáncer), cefalea (incluida migraña, cefalea por tensión, cefalea en racimos, dolor inflamatorio, dolor causado por diabetes, dolor causado por artritis, dolor causado por heridas, dolor de dientes, o dolor causado por el procedimiento médico (tal como cirugía, terapia física o terapia de radiación).

En una realización, el dolor es neuropático.

En otra realización, el dolor es cáncer.

En otra realización, el dolor es de cabeza.

En otra realización aún, el dolor es crónico.

En otra realización aún, el dolor causado por artritis.

En otra realización, el dolor causado por diabetes.

En otra realización más, el dolor es inflamatorio.

El dolor neuropático tal como se hace referencia en el presente documento se refiere a un estado anormal de sensación del dolor, en el cual una reducción del umbral del dolor y similares son continuados, debido a anomalías funcionales que acompañan daño o degeneración de un nervio, plexo o tejido

blando perineural, causado por una herida (por ejemplo, laceraciones, contusiones, heridas por avulsión de nervios, amputación de un miembro), compresión (síndrome del túnel carpiano, neuralgia del trigémino, actividad tumoral), infección, cáncer, isquemia y similares, o trastornos metabólicos tales como la diabetes mellitus y similares. El dolor neuropático incluye el dolor causado por daño nervioso central, daño nervioso periférico, neuropatía diabética, mononeuropatía o polineuropatía. En una realización, el dolor neuropático es inducido por la diabetes.

Los ejemplos de dolor neuropático que se puede tratar o prevenir mediante el uso de Derivados de Guanina Policíclicos incluyen, sin limitarse a, el dolor causado por la terapia naturopática, el dolor que es resistente a la terapia naturopática, alodinia (una sensación de dolor inducida por el estímulo mecánico o térmico que generalmente no provoca dolor), hiperalgesia (una respuesta excesiva a un estímulo que generalmente es doloroso), hiperestesia (una respuesta excesiva al estímulo de contacto), polineuropatía diabética, neuropatía por atrapamiento, dolor central, dolor de trabajo de parto, dolor por infarto de miocardio, dolor post-accidente cerebrovascular, dolor pancreático, dolor cólico, dolor muscular, dolor post-operatorio, dolor post-accidente cerebrovascular, dolor asociado con la enfermedad de Parkinson, dolor asociado con el cuidado intensivo, dolor asociado con una enfermedad periodontal (incluida la gingivitis y periodontitis), dolor menstrual, dolor de migraña, dolores de cabeza persistentes (por ejemplo, cefalea en racimos o cefalea por tensión crónica), estados de dolor persistentes (por ejemplo, fibromialgia o dolor miofascial), neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética, bursitis, dolor relacionado con el SIDA, dolor asociado con la esclerosis múltiple, dolor causado por trauma vertebral y/o degeneración, dolor por quemaduras, dolor referido, memoria mejorada del dolor y mecanismos

neuronales relativos a la tolerancia del dolor. El dolor inflamatorio puede ser causado como resultado de heridas de tejido blando incluida la musculatura (miositis) y víscera (colitis y enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, cistitis, ileitis, en enfermedad de Crohn), nervios (neuritis, radiculopatías, radioculogangionitis), afecciones artríticas (por ejemplo la enfermedad reumatoide y afecciones relacionadas tales como espondilitis anquilosante), enfermedad de las articulaciones (incluida la osteoartritis). En realizaciones específicas, los Derivados de Guanina Policíclicos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de la alodinia o hiperalgesia.

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria

Los derivados de Guanina Policíclicos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria en un paciente.

En consecuencia, en una realización, la presente invención ofrece un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos.

En otra realización, la presente invención ofrece un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de uno o más de los Compuestos de la Fórmula (II).

En otra realización, la presente invención ofrece un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos ilustrativos 1-160.

Ejemplos no limitantes de enfermedades inflamatorias que se pueden tratar o prevenir con el uso de los métodos incluidos en la presente invención incluyen,

NM

neuropatía diabética; artritis, tal como osteoartritis, artritis reumatoidea, artritis séptica, gota, pseudogota, artritis juvenil o enfermedad de Still; enfermedad inflamatoria intestinal, tales como ileítis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; rechazo a trasplante de órgano; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad inflamatoria pulmonar tales como asma, síndrome de distress respiratorio en adulto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades inflamatorias de los ojos, tales como, distrofia corneal, tracoma, uveítis y oftalmitis simpática; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, tales como gingivitis y periodontitis; enfermedades inflamatorias del riñón, tales como glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, tales como esclerodermatitis, soriasis y eczema; cólico renal; heridas por reperfusión; pirexia; herida isquémica; esclerosis múltiple; eritematosis por lupus sistémico; síndromes de fiebre periódica, tales como síndrome crónico infantil auricular y cutáneo neurológico (CINCA), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (MWS), fiebre mediterránea familiar (FMF) y artritis pirogénica, síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA). y artropatías inflamatorias, tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática y síndrome de Reiter.

El término "enfermedad inflamatoria" tal como se usa en el presente documento incluye tanto respuestas inflamatorias locales como inflamación sistémica.

En una realización, la enfermedad inflamatoria es la artritis.

En otra realización, la enfermedad inflamatoria es la artritis reumatoide.

En otra realización, la enfermedad inflamatoria es osteoartritis.

En otra realización aún, la enfermedad inflamatoria es asma.

En otra realización más, la enfermedad inflamatoria es la enfermedad pulmonar crónica obstructiva (COPD).

MS

En otra realización, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria intestinal.

Terapia de combinación

En una realización, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una Afección en un paciente, que comprenden la administración a un paciente de uno o más de los Derivados de Guanina Policíclico, o de una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos y al menos un agente terapéutico adicional que no es un Derivado de Guanina Policíclico, en donde las cantidades administradas son efectivas para el tratamiento o prevención de una Afección.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente analgésico.

Los agentes analgésicos adicionales son útiles en los métodos de la presente invención para el tratamiento del dolor incluido, pero sin limitarse a, analgésicos no opioides (también conocidos como agentes anti-inflamatorios no esteroides) tales como el ácido acetilsalicílico, colina trisalicilato de magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal, y naproxeno; analgésicos opiáceo tales como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanola, fentanilo, oxicodona, y oximorfona; esteroides tales como prednisolona, fluticasona, triamcinolona, beclometasona, mometasona, budisamida, betametasona, dexametasona, prednisona, flunisolide y cortisona; inhibidores COX-I tales como aspirina y piroxicam; e inhibidores COX-II tales como rofecoxib, celecoxib, valdecoxib y etoricoxib.

Otros agentes analgésicos útiles en los métodos de la presente invención para el tratamiento del dolor incluyen, sin limitarse a, gabapentina, pregabalina y duloxetina.

nab

En una realización, el otro agente analgésico es un analgésico opiáceo. En otra realización, el otro agente analgésico es un analgésico no-opiáceo. En otra realización, el otro agente analgésico es un inhibidor COX-I. En otra realización aún, el otro agente analgésico es un inhibidor COX-II. En otra realización aún el otro agente analgésico se selecciona de aspirina, acetaminofena, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, morfina, hidromorfona, metadona, levorfanola, fentanilo, oxicodona, y oximorfona.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente anti-inflamatorio.

Ejemplos no-limitantes de agentes anti-inflamatorios adicionales útiles en los métodos de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides (AINES); drogas esteroides antiinflamatorias, tales como cortisol, dexametasona, predinona, prednisolona, metilprednisona, betametasona, beclometasona, fludrocortisona acetato, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, corticosterona y cortisona; agentes útiles para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria tales como IL-10, esteroides, y azulfidina; agentes útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide tales como metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, esteroides y mofetil micofenolato; agentes útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedad intestinal inflamatoria.

Otros agentes anti-inflamatorios útiles en los métodos de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria incluyen, sin limitarse a, rituximab, adalimumab, infliximab, etanercept, inhibidores TACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de quinasa, inhibidores de la citoquina e inhibidores de la quemoquina.

Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) útiles en los métodos de la presente invención para el tratamiento de una

NA

enfermedad inflamatoria incluyen salicilatos tales como aspirina, amoxipirina, benorilato, colina sulfato de magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio y salicilato de salicilo; ácidos ariloalcanoicos, tales como diclofenac, aceclofenac, acemetacin, bromfenac, etodolac, indometacin, nabumetona, sulindac y tolmetin; profenos, tales como ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, quetorolaco, loxoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofenico y suprofen; ácidos fenámicos, tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; derivados de la pirazolidina, tales como fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona y sulfinprazona; oxicams, tales como piroxicam, lornoxicam, meloxicam y tenoxicam; inhibidores COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib y valdecoxib; sulfonaluros, tales como nimesulfuro; licofelone; ácidos grasos omega-3; e inhibidores PDE.

En una realización, AINE es un profeno o un salicilato.

En otra realización, AINE es un inhibidor COX-2.

En una realización, el agente terapéutico adicional es un agente anti-asmático.

Ejemplos no limitantes de agentes anti-asmáticos útiles en los métodos de la presente invención para el tratamiento del asma incluyen agonistas de beta-2 adrenoceptor, tales como salmeterol, formoterol, bambuterol, albuterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol; efedrina; bromuro de ipatropio; glucocorticoides, tales como ciclesonida, beclometasona, budesonida, funisolida, futicasona, mometasona y triamcinolona; modificadores de leucotrieno, tales como montelukast, zafirlukast, pranlukast y zileuton; estabilizadores de la célula del mástil, tales como cromolín y nedocromil; anticolinérgicos, tales como ipatropium, glicopirrolato, atropina, oxitropium y tiotropium; metilxantinas, tales como teofilina y aminofilina; un antihistamínico; un IgE, tales como omalizumab;

metotrexato; tianeptina; esteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisona, dexametasona y hidrocortisona; beta-agonistas, tales como epinefrina, isoetarina, isoproterenol y metaproterenol; anestésicos inhalatorios, tales como isoflurano, halotano y enflurano; sulfato de magnesio; heliox, que es una mezcla de helio y oxígeno; y expectorantes, tales como guaifenesina.

En una realización, la enfermedad inflamatoria tratada usando las terapias de combinación de la presente invención es asma. En otra realización, la enfermedad inflamatoria es artritis. En otra realización aún, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoidea u osteoartritis. En otra realización aún, la enfermedad inflamatoria es COPD. En otra realización más, la enfermedad inflamatoria es enfermedad inflamatoria intestinal.

Al administrar una terapia de combinación en un paciente que la requiera, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición farmacéutica o composiciones que comprenden los agentes terapéuticos, se pueden administrar en cualquier orden tales como, por ejemplo, secuencialmente, simultáneamente, juntos, y en formas similares. Las cantidades de los diversos activos en dicha terapia de combinación pueden ser cantidades diferentes (cantidades de dosis diferentes) o las mismas cantidades (las mismas cantidades de dosis).

En una realización, el o los Derivados de Guanina Policíclicos se administran durante un periodo en el cual el agente(es) terapéutico adicional emplea su efecto profiláctico o terapéutico, o *vice versa*.

En otra realización, el o los Derivados de Guanina Policíclicos y los agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis comúnmente empleadas cuando dichos agentes se usan como monoterapia para el tratamiento de una Afección.

En otra realización, el o los Derivados de Guanina Policíclicos y los agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis menores que aquellas

1991

generalmente usadas cuando dichos agentes se usan como monoterapia para el tratamiento de una Afección.

En otra realización, el o los Derivados de Guanina Policíclicos y los agentes terapéuticos adicionales actúan sinérgicamente y se administran en dosis menores que aquellas generalmente usadas cuando dichos agentes se usan como monoterapia para el tratamiento de una Afección.

En una realización, el o los Derivados de Guanina Policíclicos y los agentes terapéuticos adicionales están presentes en la misma composición. En una realización, esta composición es adecuada para la administración por vía oral. En otra realización, esta composición es adecuada para la administración por vía intravenosa.

El o los Derivados de Guanina Policíclicos y los agentes terapéuticos adicionales pueden actuar aditivamente o sinérgicamente. Una combinación sinérgica puede aceptar el uso de dosis bajas de uno o más agentes y/o menor frecuencia de administración de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosis más baja o menor frecuencia de administración de uno o más agentes pueden reducir la toxicidad de la terapia sin reducir su eficacia.

En una realización, la administración de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos y los agentes terapéuticos adicionales pueden inhibir la resistencia de una Afección a estos agentes.

En otra realización, el agente terapéutico adicional es una agente útil para la reducción de cualquier efecto secundario potencial del Derivado de Guanina Policíclico. Tales efectos secundarios potenciales incluyen, sin limitarse a, náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, letargia, dolores musculares, diarrea, dolor generalizado, y dolor en un sitio de inyección.

En una realización, el agente terapéutico adicional se usa en su dosis efectiva terapéuticamente conocida. En otra realización, el agente terapéutico

200

adicional se usa en su dosis prescrita normalmente. En otra realización, el agente terapéutico adicional se usa en una dosis menor a aquella generalmente prescrita o en su dosis efectiva terapéuticamente conocida.

El régimen de las dosis y la dosificación de los demás agentes usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o prevención de una Afección puede ser determinado por el médico, considerando el régimen de dosificación y dosis aceptados en el prospecto; la edad, sexo y salud general del paciente; y el tipo y gravedad de la infección viral o enfermedad o trastorno relacionado. Cuando se administra como combinación, los Derivados de Guanina Policíclicos y demás agentes para el tratamiento de enfermedades o afecciones para el tratamiento de enfermedades o afecciones enumeradas anteriormente se pueden administrar en forma simultánea o secuencial. Esto es especialmente útil cuando los componentes de la combinación se dan en diferente cronograma de dosificación, *por ejemplo* un componente se administra una vez al día y otro se administra cada seis horas, o cuando las composiciones farmacéuticas preferidas son diferentes, *por ejemplo* una es un comprimido y una es una cápsula. Por lo tanto, un kit que comprende las formas de dosificación separadas es una ventaja.

Generalmente, una dosis diaria total de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos y agentes terapéuticos adicionales cuando se administra como terapia de combinación puede oscilar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2000 mg por día, no obstante necesariamente surgirán variaciones según el objetivo de la terapia, el paciente y la vía de administración. En una realización, el dosificación oscila desde aproximadamente 0.2 hasta aproximadamente 100 mg/día, administrado en una dosis única o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, el dosificación se da desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg/día, administrado en una sola dosis o en 2-4

201

dosis divididas. En otra realización, el dosificación es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg/día, administrado en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización aún, el dosificación es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/día, administrado en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización aún, el dosificación es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/día, administrado en una sola dosis o en 2-4 dosis divididas. En otra realización, la dosificación es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg/día administrado en una dosis única o en 2-4 dosis divididas.

Composiciones y administración

En una realización, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una Afección en un paciente, que comprende la administración al paciente de una composición que comprende una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una Afección en un paciente, que comprende la administración al paciente de más de una composición, cada una comprende una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Para la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables de los Derivados de Guanina Policíclicos, los portadores farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos de un ingrediente activo en desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95

202

por ciento. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en el arte por ejemplo carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Se pueden usar comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración por vía oral. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos para la preparación de los diversos componentes se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplos se pueden mencionar el agua o soluciones de agua-propilen glicol para inyección parenteral o adición de endulzantes y opacificadores para las soluciones, suspensiones y emulsiones por vía oral. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvos, que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo el nitrógeno.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que serán convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones de forma líquidas para administración por vía oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica. Las composiciones pueden tener la forma de cremas. Lociones, aerosoles y/o emulsiones, y se pueden incluir en un parche transdérmico de la matriz o tipo reservorio de acuerdo con las normas del arte vigentes para tal efecto.

En una realización, los Derivados de Guanina Policíclicos se administran por vía oral.



En una realización, la preparación farmacéutica tiene una forma de dosificación de unidad. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis de unidad con tamaño apropiado que contienen cantidades adecuadas del componente activo por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

La cantidad del compuesto activo en una dosis unitaria de la preparación es desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 2000 mg. Necesariamente ocurrirán variaciones según el objetivo de la terapia, el paciente y la vía de administración. En una realización, la dosificación de la dosis unitaria es desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1000 mg. En otra realización, la dosificación de la dosis unitaria es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg. En otra realización, la dosificación de la dosis unitaria es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/día. En otra realización, la dosificación de la dosis unitaria es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg. En otra realización, la dosificación de la dosis unitaria es desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg.

La dosificación real empleada puede variar según los requerimientos del paciente y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación especial puede ser realizada por aquellos expertos en la materia. Para mayor conveniencia, la dosificación diario total se puede dividir y administrar en porciones diarias según los requerimientos del caso.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos serán reguladas según el criterio del médico de acuerdo con los factores tales como edad, estado y contextura del paciente y la gravedad de los síntomas que se están tratando. La dosificación diario comúnmente recomendado para la

administración por vía oral puede oscilar desde aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 300 mg/día, preferiblemente 1 mg/día hasta 75 mg/día, en dosis divididas de dos a cuatro.

Cuando la invención comprende una combinación de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos y un agente terapéutico adicional, los dos componentes activos se pueden co-administrar en forma simultánea o secuencial, o se puede administrar una composición farmacéutica que comprende uno o más Derivados de Guanina Policíclicos y un agente terapéutico adicional en un portador farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la combinación se pueden administrar en forma individual o simultánea en cualquier dosis convencional tal como cápsulas, comprimidos, polvos, cápsulas amiláceas, suspensión, solución, supositorio, espray nasal, etc. La dosificación del agente terapéutico adicional se puede determinar del material publicado y puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg por dosis. En una realización, cuando se usa en combinación, los niveles de dosificación de los componentes individuales son menores que la dosificación individuales recomendados debido al efecto ventajoso de la combinación.

En una realización, los componentes de un régimen de terapia de combinación serán administrados simultáneamente, se pueden administrar en una sola composición con un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, cuando los componentes de un régimen de terapia de combinación serán administrados en forma separada o secuencial, serán administrados en composiciones separadas, y cada una contiene un portador farmacéuticamente aceptable.

Los componentes de la terapia de combinación pueden ser administrados en forma individual o conjunta en cualquier forma de dosificación convencional

205

tales como cápsulas, comprimidos, polvos, cápsulas amiláceas, suspensión, solución, supositorio, espray nasal, etc

Kits

En un aspecto, la presente invención ofrece un kit que comprende una cantidad efectiva de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto la presente invención proporciona un kit que comprende una cantidad de uno o más Derivados de Guanina Policíclicos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto y una cantidad de al menos un agente terapéutico adicional tal como se describió anteriormente, en donde las cantidades combinadas son efectivas para el tratamiento o prevención de la diabetes, una complicación diabética, tolerancia a la glucosa alterada o glucosa en ayunas alterada en un paciente.

Cuando los componentes de un régimen de terapia de combinación deban ser administrados en más de una composición, pueden ser administrados en un a kit que contenga un solo paquete, uno o más envases, y cada uno comprende uno o más Derivativos de Guanina Policíclicos en un portador farmacéuticamente aceptable, y un envase separado que contenga un agente terapéutico adicional en un portador farmacéuticamente aceptable, y los componentes activos de cada composición están presentes en cantidades tales que la combinación sea terapéuticamente efectiva.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran los compuestos de la presente invención y no deben interpretarse como límites al alcance de la divulgación. Las vías

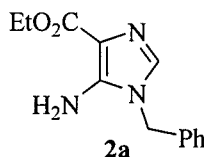
mecanísticas alternativas y las estructuras análogas dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para aquellos expertos en la materia.

Métodos generales

Los solventes, reactivos, e intermediarios que están comercialmente disponibles se usaron del modo en el que se recibieron salvo especificación en contrario. Los reactivos e intermediarios que no se encuentran comercialmente disponibles se prepararon en el modo que se describe a continuación. Los espectros ^1H RMN se obtuvieron en un instrumento varían 400 MHz o Bruker 300 MHz y se informaron como ppm campo bajo de Me_4Si con número de protones, multiplicidades, y constantes de acoplamiento en Hertz indicados entre paréntesis.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto **2a**

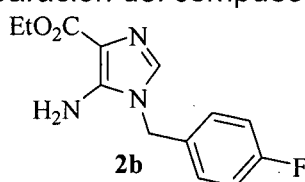


Un matraz de fondo redondo de tres bocas A2-L equipado con un agitador mecánico se cargó con cianogloxilato-2-oxima de etilo (40,0 g, 0,281 mol) y NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml). Con una agitación vigorosa, se agregó agua (300 ml), seguido de una adición en porciones de ditionito de sodio (200 g, 1.15 mol) durante 45 minutos. Luego de una agitación de 15 minutos, se extrajo la solución con CH_2Cl_2 (4 × 250 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. En una solución agitada de este aceite amarillo en CH_3CN

(150 ml) se agregó ortoformiato de trietilo (42,6 ml, 0,256 mol). La mezcla de la reacción se calentó hasta reflujo y se dejó agitar se calentó hasta reflujo y se dejó agitar a esta temperatura durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego se agregó benzilamina (31,1 ml, 0,285 mol) y la reacción resultante se calentó hasta reflujo y se dejó agitar a esta temperatura durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite viscoso marrón se trituró con EtOAc (150 ml) y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El precipitado se recogió, lavó con EtOAc (2 × 100 ml) frió, se secó al aire durante 1 hora y se secó nuevamente en un horno de vacío a 50°C para proporcionar el compuesto **2a** (23,7 g, 34%) como un sólido blancuzco.

Ejemplo 2

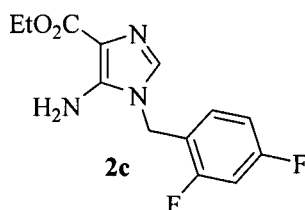
Preparación del compuesto **2b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 1 y la sustitución de benzilamina por 4-fluorbenzilamina, se sintetizó el compuesto **2b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto **2c**

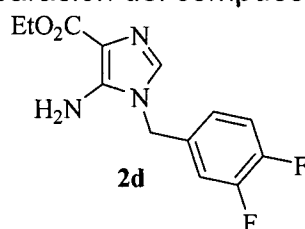


208

Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 1 y la sustitución de benzilamina por 2,4-difluorobencilamina, se sintetizó el compuesto **2b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 4

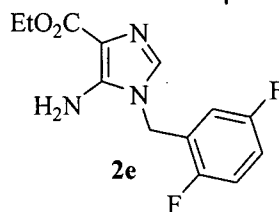
Preparación del compuesto **2d**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 1 y la sustitución de benzilamina por 3,4-difluorobencilamina, se sintetizó el compuesto **2b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 5

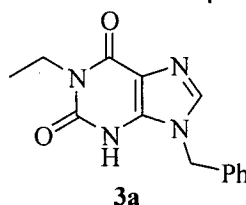
Preparación del compuesto **2e**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 1 y la sustitución de benzilamina por 2,5-difluorobencilamina, se sintetizó el compuesto **2b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 6

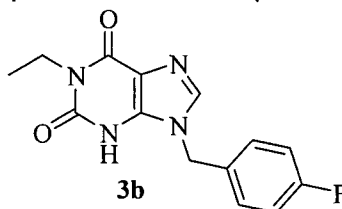
Preparación del compuesto **3a**



Un matraz de fondo redondo de tres bocas A2-L equipado con una barra agitadora magnética se cargó con 5-amino-1-bencil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (**2a**) (50,0 g, 0,204 mol), isocianato de etilo (64 ml, 0,816 mol), trietilamina (142 ml, 1,02 mol) y tolueno (450 ml). La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta un sólido negro. En una solución agitada mecánicamente de este sólido en MeOH (600 ml) se agregó metóxido de sodio (55,1 g, 1,02 mol) en porciones durante 5 minutos. La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con agua (600 ml). La mezcla acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3 × 1 L) y se acidificó hasta pH 6 usando 2 N HCl (475 ml). El precipitado resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (3 × 250 ml) y éter dietílico (2 × 200 ml). El sólido se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **3a** (38,7 g, 70%) como un sólido marrón claro.

Ejemplo 7

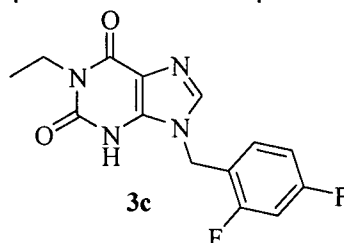
Preparación del compuesto **3b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 6 y la sustitución del compuesto **2a** por el compuesto **2b**, se sintetizó el compuesto **3b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 8

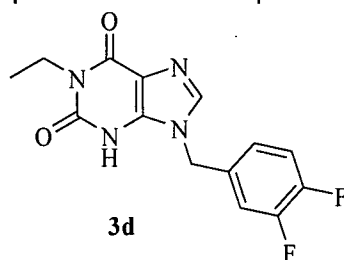
Preparación del compuesto **3c**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 6 y la sustitución del compuesto **2a** por el compuesto **2c**, se sintetizó el compuesto **3c** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 9

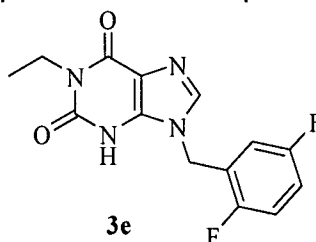
Preparación del compuesto **3d**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 6 y la sustitución del compuesto **2a** por el compuesto **2d**, se sintetizó el compuesto **3d** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 10

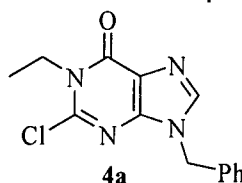
Preparación del compuesto **3e**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 6 y la sustitución del compuesto **2a** por el compuesto **2e**, se sintetizó el compuesto **3e** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 11

Preparación del compuesto **4a**

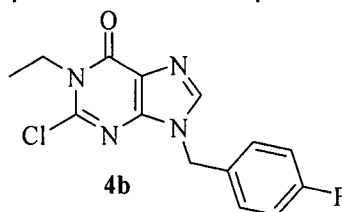


Un matraz de fondo redondo de tres bocas 1-L equipado con un agitador mecánico se cargó con 9-bencil-1-etil-1*H*-purin-2,6(3*H*,9*H*)-diona (**3a**) (38,7 g, 0,143 mol) y oxiclورو de fósforo (387 ml, 4,15 mol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 18 horas, se agregó más oxiclورو de fósforo (100 ml, 1,07 mol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas adicionales. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y el aceite marrón resultante se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de hielo/agua (1L) y CH₂Cl₂ (500 ml). Después del ajuste de la mezcla hasta pH 7–8 usando NaHCO₃ sólido, se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 1 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo marrón se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice 97:3, CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar un sólido amarillo. Después este sólido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice,

80:20, EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **4a** (25,2 g, 61%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 12

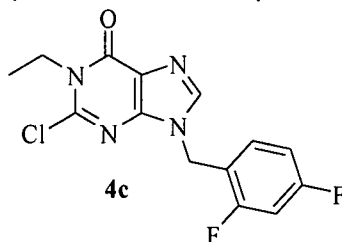
Preparación del compuesto **4b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 11 y la sustitución del compuesto **3a** por el compuesto **3b**, se sintetizó el compuesto **4b** como un sólido amarillo.

Ejemplo 13

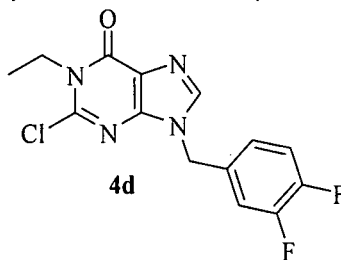
Preparación del compuesto **4c**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 11 y la sustitución del compuesto **3a** por el compuesto **3c**, se sintetizó el compuesto **4c** como un sólido amarillo.

Ejemplo 14

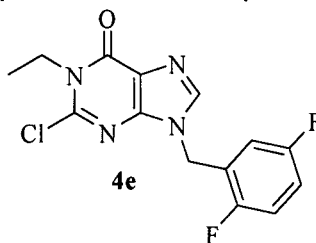
Preparación del compuesto **4d**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 11 y la sustitución del compuesto **3a** por el compuesto **3d**, se sintetizó el compuesto **4d** como un sólido amarillo.

Ejemplo 15

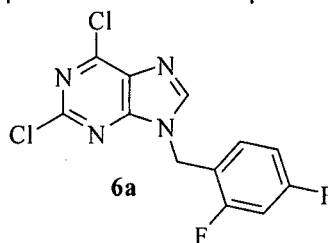
Preparación del compuesto **4e**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 11 y la sustitución del compuesto **3a** por el compuesto **3e**, se sintetizó el compuesto **4e** como un sólido amarillo.

Ejemplo 16

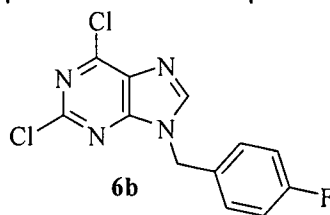
Preparación del compuesto **6a**



Un matraz de fondo redondo de tres bocas A2-L equipado con un agitador mecánico cargado con 2,6-dicloropurina (**5**) (30.0 g, 0.159 mol), carbonato de potasio (110 g, 0.794 mol) y DMF (600 ml) seco. La suspensión se agitó vigorosamente a medida que bromuro de 2,4-difluorobencilo (39,4 g, 0,190 mol) se agregó mediante embudo de adición durante 0,5 horas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, EtOAc (1 L) y se agregó agua (1,7 L) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 × 700 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró con EtOAc (200 ml) y se agitó durante 15 horas. El precipitado se recogió, se lavó con 20% EtOAc frío en hexanos y se secó al aire durante la noche para proporcionar el compuesto **6a** (16,6 g, 33%) como un sólido blanco. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 50:50, hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto adicional **6a** (14,4 g, 29%) como un sólido blanco.

Ejemplo 17

Preparación del compuesto **6b**

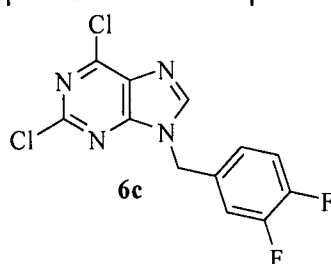


Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 16 y la sustitución de bromuro de 2,4-difluorobencilo por bromuro de 4-fluorobencilo con el compuesto **6b** se sintetizó como un sólido blanco.

213

Ejemplo 18

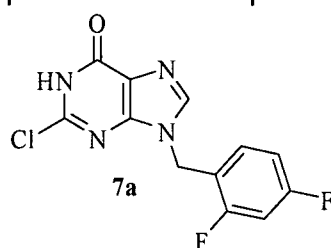
Preparación del compuesto **6c**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 16 y la sustitución de bromuro 2,4-difluorbencilo por bromuro de 3,4-difluorbencilo, el compuesto **6b** se sintetizó como un sólido blanco.

Ejemplo 19

Preparación del compuesto **7a**

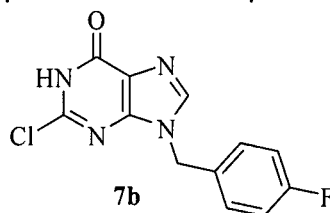


Un matraz de fondo redondo de tres bocas A2-L equipado con un agitador mecánico se cargó con 2,6-dicloro-9-(2,4-difluorbencil)-9H-purina (**6a**) (31,0 g, 0,098 mol) y solución 0,2 N de NaOH (984 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 horas, se filtró mientras estaba caliente mediante un embudo de vidrio sinterizado y se dejó enfriar el líquido filtrado hasta temperatura ambiente. El filtrado se acidificó con ácido acético glacial (100 ml) y se agitó a 0 °C durante 5 horas. Se recogió el precipitado, se lavó con agua fría (3 × 200 ml) y se secó al aire durante 1 hora. Un secado en horno de vacío a 55 °C durante 16 proporcionó **7a** (25,1 g, 86%) como un sólido blanco.

216

Ejemplo 20

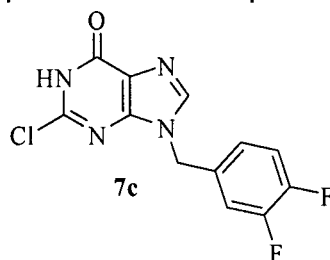
Preparación del compuesto **7b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 19 y la sustitución del compuesto **6a** por el compuesto **6b**, se sintetizó el compuesto **7b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 21

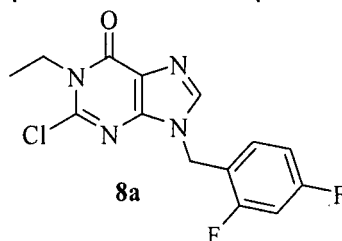
Preparación del compuesto **7c**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 19 y la sustitución del compuesto **6a** por **6c**, se sintetizó el compuesto **7c** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 22

Preparación del compuesto **8a**



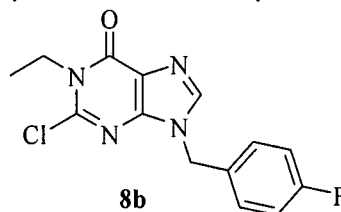
Un matraz de fondo redondo de tres bocas A2-L equipado con un agitador mecánico se cargó con 2-cloro-9-(2,4-difluorobencil)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona (**7a**) (25,0 g, 0.084 mol), carbonato de potasio (58.3 g, 0.421 mol) y *N,N*-dimetilacetamida

21X

(700 ml). La suspensión se agitó bajo una atmósfera inerte y se agregó yodoetano (15,8 g, 0.101 mol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (1 L) y luego se extrajo con EtOAc (3 × 750 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 750 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El sólido marrón resultante se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 10:90, hexanos, EtOAc) para proporcionar el compuesto **8a** (13.4 g, 49%) como un sólido blancuzco.

Ejemplo 23

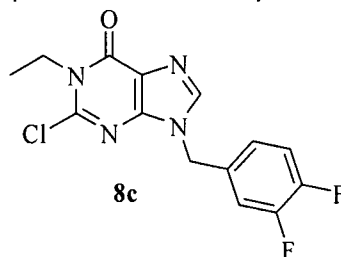
Preparación del compuesto **8b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 22 y la sustitución del compuesto **7a** por el compuesto **7b**, se sintetizó el compuesto **8b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 24

Preparación del compuesto **8c**

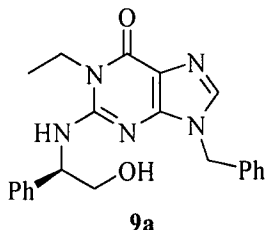


Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 22 y la sustitución del compuesto **7a** por el compuesto **7c**, se sintetizó el compuesto **8c** como un sólido blancuzco.

218

Ejemplo 25

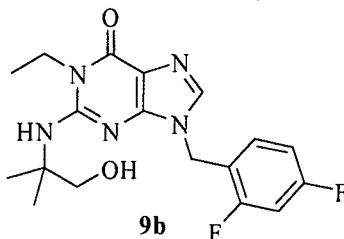
Preparación del compuesto **9a**



A una solución agitada de 9-bencil-2-cloro-1-etil-1*H*-purin-6(9*H*)-ona (**4a**) (925 mg, 3,20 mmol) en NMP (35 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó (*R*)-2-amino-2-feniletanol (659 mg, 4,80 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,40 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 130 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua (500 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y el precipitado se recogió y se secó al aire. La torta de filtro se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml), se lavó con salmuera (250 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **9a** (1,13 g, 90%) como un sólido blancuzco.

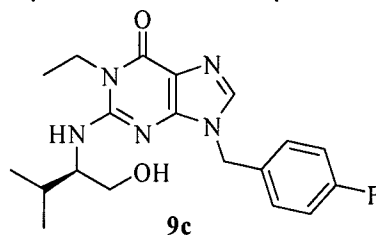
Ejemplo 26

Preparación del compuesto **9b**

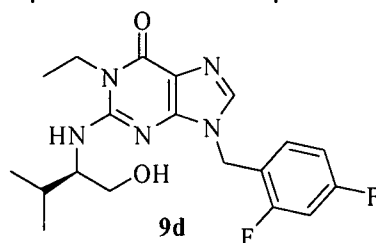


Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **4a** por compuesto **4c**, y (*R*)-2-amino-2-feniletanol por 2-amino-2,2-dimetiletanol, se sintetizó el compuesto **9b** como un sólido marrón claro.

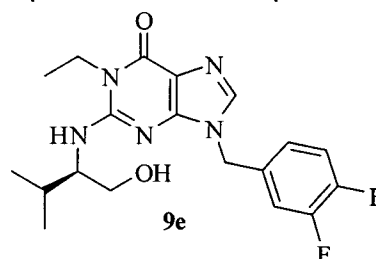
28

Ejemplo 27Preparación del compuesto **9c**

Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **4a** por el compuesto **4b**, y (R)-2-amino-2-feniletanol por (R)-2-amino-2-isopropiletanol con, se sintetizó el compuesto **9c** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 28Preparación del compuesto **9d**

Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **4a** por el compuesto **4c**, y (R)-2-amino-2-feniletanol por (R)-2-amino-2-isopropiletanol con, se sintetizó el compuesto **9d** como un sólido blancuzco.

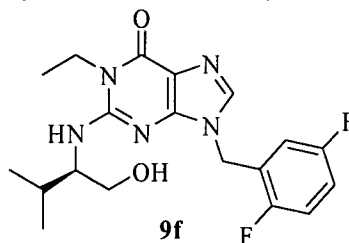
Ejemplo 29Preparación del compuesto **9e**

Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 28 y la sustitución del compuesto **4a** por el compuesto **4d**, se sintetizó el compuesto **9e** como un sólido blancuzco.

220

Ejemplo 30

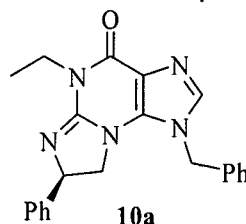
Preparación del compuesto **9f**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 28 y la sustitución del compuesto **4a** por el compuesto **4e**, se sintetizó el compuesto **9f** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 31

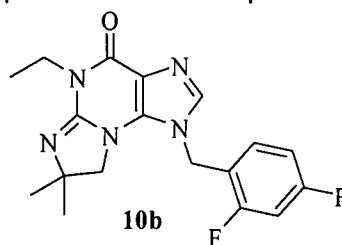
Preparación del compuesto **10a**



A una solución agitada de (*R*)-9-bencil-1-etil-2-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-1*H*-purin-6(9*H*)-ona (**9a**) (1,13 g, 2,89 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) a -10 °C se agregó cloruro de tionilo (1,04 g, 8,69 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 minutos, y luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo obtenido se dividió entre NaHCO₃ saturado (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **10a** (0.869 g, 81%) como un sólido blancuzco.

Ejemplo 32

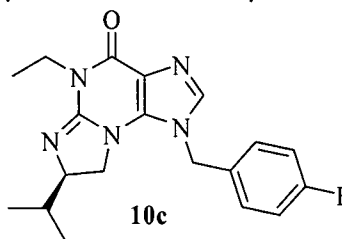
Preparación del compuesto **10b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 31 y la sustitución del compuesto **9a** por el compuesto **9b**, se sintetizó el compuesto **10b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 33

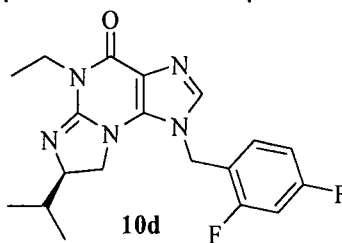
Preparación del compuesto **10c**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **9a** por el compuesto **9c**, se sintetizó el compuesto **10c** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 34

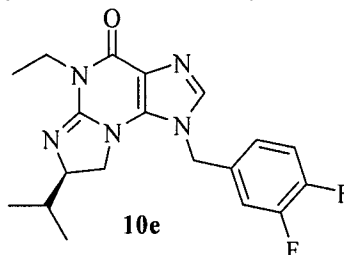
Preparación del compuesto **10d**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **9a** por el compuesto **9d**, se sintetizó el compuesto **10d** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 35

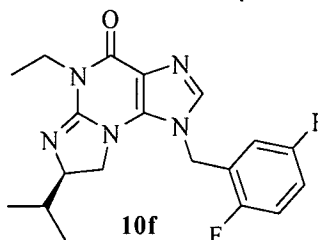
Preparación del compuesto **10e**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **9a** por el compuesto **9e**, se sintetizó el compuesto **10e** como un sólido blancuzco.

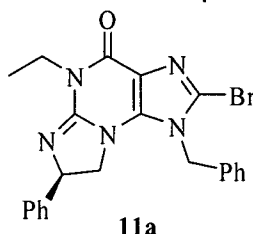
Ejemplo 36

Preparación del compuesto **10f**

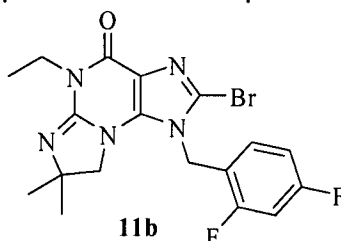


Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 25 y la sustitución del compuesto **9a** por el compuesto **9f**, se sintetizó el compuesto **10f** como un sólido blancuzco.

223

Ejemplo 37Preparación del compuesto **11a**

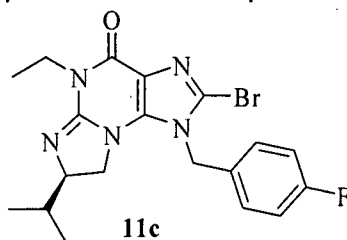
A una solución agitada de (*R*)-1-bencil-5-etil-7-fenil-7,8-dihidro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona (**10a**) (0,869 g, 2,34 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a -10 °C se agregó *N*-bromosuccinimida (0,416 g, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 2 horas, se entibió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 80:10, éter/isopropanol) para proporcionar el compuesto **11a** (1,10 g, >99%) como un sólido blancuzco.

Ejemplo 38Preparación del compuesto **11b**

Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 37 y la sustitución del compuesto **10a** por el compuesto **10b**, se sintetizó el compuesto **11b** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 39

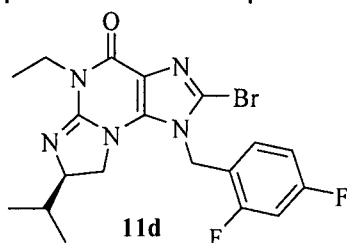
Preparación del compuesto **11c**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 37 y la sustitución del compuesto **10a** por el compuesto **10c**, se sintetizó el compuesto **11c** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 40

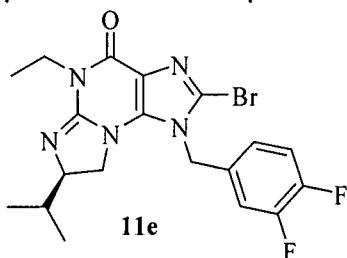
Preparación del compuesto **11d**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 37 y la sustitución del compuesto **10a** por el compuesto **10d**, se sintetizó el compuesto **11e** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 41

Preparación del compuesto **11e**

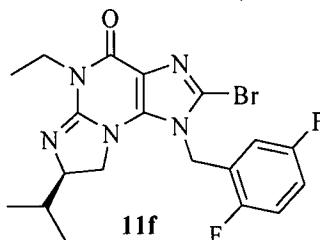


Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 37 y la sustitución del compuesto **10a** por el compuesto **10e**, se sintetizó el compuesto **11e** como un sólido blancuzco.

975

Ejemplo 42

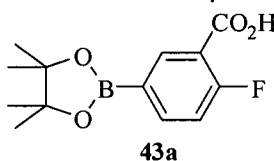
Preparación del compuesto 11f



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 37 y la sustitución del compuesto **10a** por el compuesto **10f**, se sintetizó el compuesto **11f** como un sólido blancuzco.

Ejemplo 43

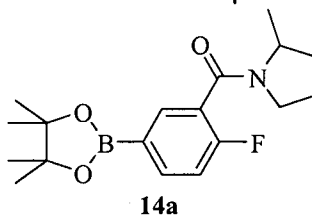
Preparación del compuesto 43a



Un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un aparato Dean-Stark, se cargó con ácido 5-borono-2-fluorbenzoico (1,00 g, 5,43 mmol), tolueno anhidro (50 ml) y pinacol (0,706 g, 5,98 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con hexanos (200 ml) para proporcionar el compuesto **43a** (1,33 g, 92%) como un sólido blanco.

Ejemplo 44

Preparación del compuesto 14a

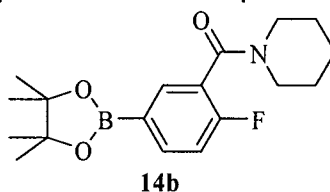


26

A una solución agitada de ácido 2-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (**43a**) (133 mg, 0,500 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se agregó HOBt (84 mg, 0,625 mmol), EDC·HCl (120 mg, 0,625 mmol) y DIPEA (162 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos luego se agregó 2-metilpirrolidina (36 mg, 0,416 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y NH₄Cl saturado (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 × 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **14a** (146 mg, 87%) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 45

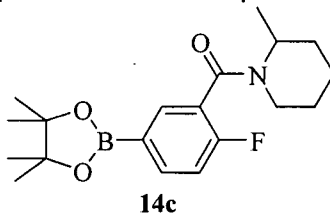
Preparación del compuesto **14b**



Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 44 y la sustitución de 2-metilpirrolidina por piperidina, el compuesto **14b** se sintetizó en forma de un aceite de color marrón amarillento claro.

Ejemplo 46

Preparación del compuesto **14c**

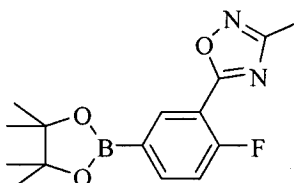


227

Mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 44 y la sustitución de 2-metilpirrolidina por 2-metilpiperidina, el compuesto **14c** se sintetizó en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo 47

Preparación del compuesto 47a

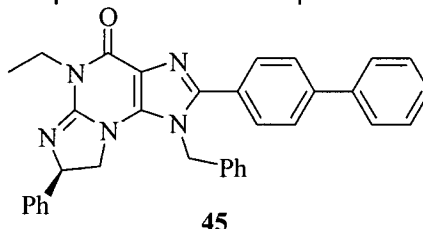


47a

Un tubo sellado de 10 ml se cargó con ácido 2-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)benzoico (**43a**) (200 mg, 0,752 mmol), HOBt (122 mg, 0,902 mmol), EDC•HCl (166 mg, 0,864 mmol), y CH₃CN (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y metilamidoxima (56 mg, 902 mmol, véase *Organic Process Research & Development* **2006**, 10, 36-45) y se molió en tamices moleculares 4 Å se agregó. Se colocó el tubo sellado en un baño de aceite a 85 °C durante 2 días, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NaHCO₃ (200 ml) saturado. Se extrajo la solución acuosa con EtOAc (2 × 125 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 50:50, CH₂Cl₂/EtOAc) para proporcionar el compuesto **47a** (86 mg, 38%) en forma de un sólido blancuzco.

Ejemplo 48

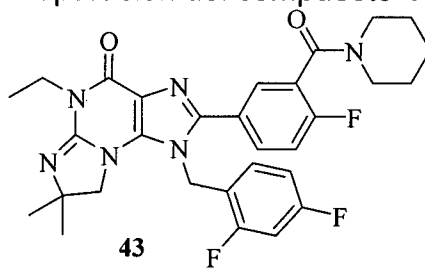
Preparación del compuesto 45



Un tubo sellado de 10 ml se cargó con (*R*)-1-bencil-2-bromo-5-etil-7-fenil-7,8-dihidro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona (**11a**) (100 mg, 0,222 mmol), ácido bifeníl-4-ilborónico (65 mg, 0,333 mmol), Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,022 mmol), Na₂CO₃ (35 mg, 0,333 mmol), dimetoxietano degasificado de argón(2 ml) y agua degasificada de argón (0,5 ml). El tubo se purgó con argón, se selló, y colocó en un baño de aceite a 100°C y se dejó permanecer a esta temperatura durante 15 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 95:5, CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar un aceite que luego se purificó usando HPLC semi preparativa(Luna C18, CH₃CN/agua con 0,05% TFA) para proporcionar un sólido. Este sólido luego se disolvió en una mezcla de CH₃CN y agua y la solución resultante se secó en congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **45** (64 mg, 55%) en forma de sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80–7,76 (m, 4H), 7,66–7,52 (m, 4H), 7,51–7,43 (m, 2H), 7,42–7,18 (m, 7H), 7,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,59–5,39 (m, 2H), 5,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,10–3,87 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,20 (t, *J* = 6,9, 3H); APCI MS *m/z* 524 [M + H]⁺.

Ejemplo 49

Preparación del compuesto **43**

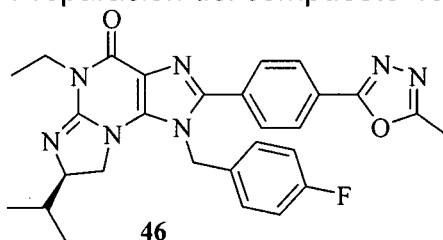


vvd

Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11b**, y ácido bifenil-4-ilborónico por el compuesto **14b**, el compuesto **43** se sintetizó como un sólido blancuzco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (dd, $J = 6,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,47–7,40 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,97–6,86 (m, 2H), 6,78–6,68 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,75–3,66 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,27–3,20 (m, 2H), 1,70–1,54 (m, 6H), 1,31–1,25 (m, 9H); ESI MS m/z 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 50

Preparación del compuesto **46**

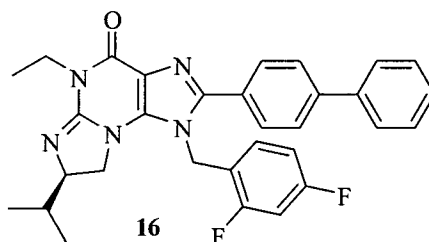


Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11c**, y ácido bifenil-4-ilborónico por el compuesto **47a**, se sintetizó un compuesto crudo en forma de un sólido blancuzco, luego se disolvió en CH_3CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **46** (59 mg, 50%) como un sólido blanco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,20–7,12 (m, 2H), 7,11–7,02 (m, 2H), 5,39 (d, $J = 17,6$ Hz, 2H), 4,27–4,13 (m, 1H), 4,09–3,90 (m, 2H), 3,90–3,79 (m, 1H), 3,52 (dd, $J = 8,0, 6,2$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,80–1,66 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ESI MS m/z 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

220

Ejemplo 51

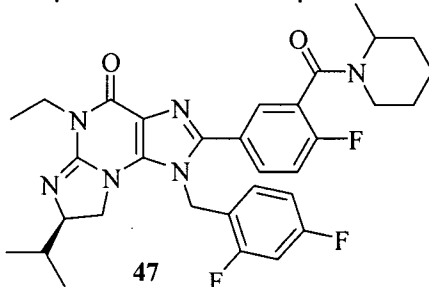
Preparación del compuesto 16



Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11d**, se sintetizó el compuesto **16** como un sólido blancuzco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65–7,57 (m, 6H), 7,47–7,42 (m, 3H), 6,95–6,85 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 4,24–4,17 (m, 1H), 4,04–3,93 (m, 2H), 3,89–3,83 (m, 1H), 3,54 (dd, $J = 7,8, 6,2$ Hz, 1H), 1,79–1,72 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); APCI MS m/z 526 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 52

Preparación del compuesto 47

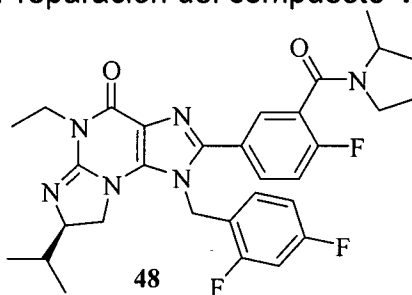


Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11d**, y ácido bifenil-4-ilborónico por el compuesto **14c**, se obtuvo un residuo en forma de sólido blancuzco. Este residuo se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar un aceite crudo que luego fue purificado usando HPLC semi preparado (Luna C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}$ con 0,05% TFA) para proporcionar un aceite. Este aceite se disolvió en CH_3CN y agua y la solución

resultante se secó por congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **47** (74 mg, 35%) en forma de un sólido blanco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60–7,47 (m, 2H), 7,17–7,07 (m, 1H), 6,96–6,87 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,01–4,54 (m, 1H), 4,24–4,13 (m, 1H), 4,03–3,77 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,24–2,76 (m, 2H), 1,78–1,60 (m, 6H), 1,31–1,24 (m, 6H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); ESI MS m/z 593 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

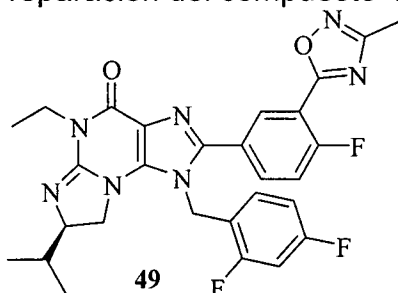
Ejemplo 53

Preparación del compuesto **48**

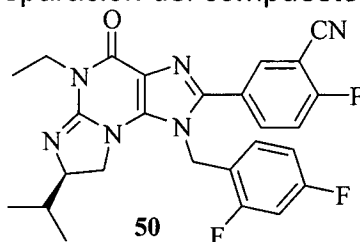


Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11d**, y ácido bifenil-4-ilborónico por el compuesto **14a** se obtuvo un residuo en forma de sólido blancuzco. Este residuo se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar un aceite crudo que luego fue purificado usando HPLC semi preparado (Luna C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}$ con 0,05% TFA) para proporcionar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en CH_3CN y agua y la solución resultante se secó por congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **48** (67 mg, 31%) en forma de un sólido blancuzco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63–7,41 (m, 2H), 7,15–7,11 (m, 1H), 6,95–6,89 (m, 2H), 6,88–6,72 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,32–4,15 (m, 2H), 4,04–3,83 (m, 3H), 3,70–3,35 (m, 3H), 2,13–1,72 (m, 4H), 1,33–1,26 (m, 6H), 0,91–0,73 (M, 7H); ESI MS m/z 579 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

232

Ejemplo 54**Preparación del compuesto 49**

Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11d** y ácido bifenil-4-ilborónico por el compuesto **47a**, se obtuvo un residuo en forma de sólido blancuzco. Este residuo se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar un aceite crudo que luego se purificó usando HPLC semi preparado (Luna C18, CH₃CN/agua con 0,05% TFA) para proporcionar un sólido. Este sólido se disolvió en CH₃CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **49** (40 mg, 33%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (dd, *J* = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 7,85–7,77 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,8, 8,9 Hz, 1H), 7,01–6,89 (m, 2H), 6,85–6,74 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,29–4,13 (m, 1H), 4,07–3,86 (m, 3H), 3,60 (dd, *J* = 7,6, 6,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,85–1,71 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 550 [M + H]⁺.

Ejemplo 55**Preparación del compuesto 50**

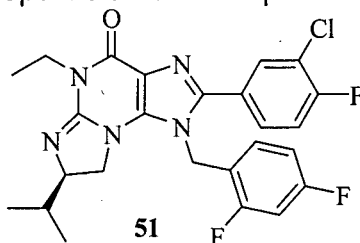
Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11d**, y ácido bifenil-4-ilborónico

233

por ácido 3-ciano-4-fluorfenilborónico, se obtuvo un residuo en forma de sólido blancuzco. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 1:3 CH₂Cl₂/EtOAc) para proporcionar el compuesto **50** (280 mg, 80%) en forma de sólido blancuzco.

Ejemplo 56

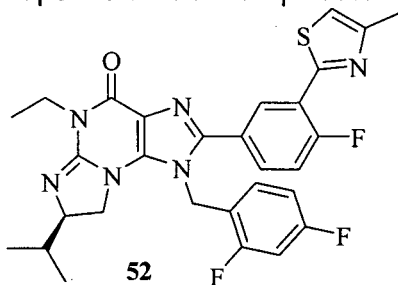
Preparación del compuesto **51**



Mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 48 y la sustitución del compuesto **11a** por el compuesto **11d** y ácido bifenil-4-ilborónico por ácido 3-cloro-4-fluorfenilborónico, se obtuvo un residuo en forma de sólido amarillo. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía (gel de sílice, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el compuesto **51** (1,50 g, 79%) en forma de sólido amarillo claro.

Ejemplo 57

Preparación del compuesto **52**



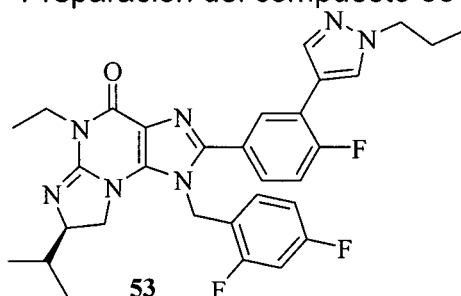
Un vial de microondas de 10 mL se cargó con (*R*)-5-(1-(2,4-difluorbenzil)-5-etil-7-isopropil-4-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-2-ilo)-2-fluorbenzonitrilo (**50**) (275 mg, 0.558 mmol), MeOH (5 mL), y una solución de

sulfuro de amonio en agua (20% en peso, 600 μ L, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un microondas a 85°C durante 15 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc (200 mL) y salmuera (250 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 96:4, CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar (*R*)-5-(1-(2,4-difluorbenzil)-5-etil-7-isopropil-4-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-2-ilo)-2-fluorbenzotioamida (118 mg, 40%) como un sólido amarillo.

Un tubo sellado de 10 mL se cargó con la tioamida anterior (115 mg, 0,218 mmol), CH₃CN (5 mL) y cloroacetona (19 μ L, 0,240 mmol). El tubo sellado se colocó en un baño de aceite a 85°C durante 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y salmuera (200 mL). Luego de separar las capas, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 96:4, CH₂Cl₂/MeOH) y HPLC semi preparado (Luna C18, CH₃CN/agua con 0,05% TFA) para proporcionar un sólido. Este sólido se disolvió en una mezcla de CH₃CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **52** (46 mg, 37%) como un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dd, *J* = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 7,71–7,63 (m, 1H), 7,30–7,19 (m, 1H), 7,02–6,89 (m, 3H), 6,88–6,77 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,28–4,14 (m, 1H), 4,09–3,94 (m, 2H), 3,95–3,85 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 7,7, 6,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,85–1,71 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 565 [M + H]⁺.

Ejemplo 58

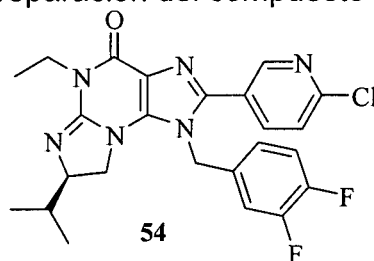
Preparación del compuesto **53**



Un tubo sellado de 10 mL se cargó con (*R*)-2-(3-cloro-4-fluorfenil)-1-(2,4-difluorbenzil)-5-etil-7-isopropil-7,8-dihidro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona (**51**) (150 mg, 0,299 mmol), 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil)-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo (106 mg, 0,448 mmol), K₃PO₄ (127 mg, 0,598 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,74 mg, 2,99 μmol), X-Phos (5,70 mg, 12,0 μmol), y *n*-butanol degasificado de argón (1,2 mL). El tubo se colocó en un baño de aceite a 100°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (250 mL). La mezcla orgánica se lavó con salmuera (2 × 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 50:50, hexanos/EtOAc) para proporcionar un aceite crudo. Este aceite se disolvió en una mezcla de CH₃CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **53** (52 mg, 30%) en forma de sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78–7,68 (m, 2H), 7,40–7,22 (m, 3H), 7,12–6,96 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,17–3,80 (m, 6H), 3,77–3,64 (m, 1H), 1,89–1,73 (m, 2H), 1,72–1,58 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,88–0,79 (m, 6H), 0,75 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 576 [M + H]⁺.

Ejemplo 59

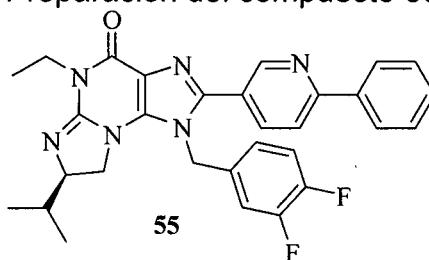
Preparación del compuesto 54



El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-2-bromo-1-(3,4-difluorobenzil)-5-etil-7-isopropil-7,8-dihidro-1H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-ona (**11e**) (500 mg, 1.11 mmol) y ácido 2-cloropiridina-5-borónico (174 mg, 1.11 mmol) en calentamiento durante 6 horas según el procedimiento descrito en el Ejemplo 48. el residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 95:5, CH₂Cl₂/MeOH) y HPLC semi preparado (Luna C18, CH₃CN/agua con 0,05% TFA) para proporcionar un sólido. Este sólido se disolvió en una mezcla de CH₃CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **54** (160 mg, 30%) como un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30–7,20 (m, 1H), 6,97–6,87 (m, 1H), 6,83–6,74 (m, 1H), 5,41–5,29 (m, 2H), 4,27–4,13 (m, 1H), 4,07–3,92 (m, 2H), 3,84 (dd, *J* = 9,6, 8,1 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 8,0, 6,6 Hz, 1H), 1,84–1,69 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 485 [M + H]⁺.

Ejemplo 60

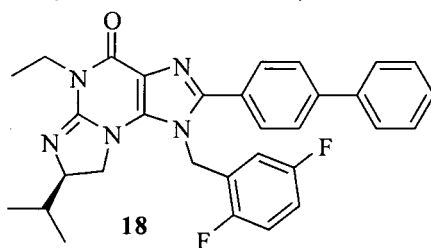
Preparación del compuesto 55



El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-2-(6-cloropiridin-3-ilo)-1-(3,4-difluorbenzil)-5-etil-7-isopropil-7,8-dihidro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona (**54**) (65 mg, 0.134 mmol) y ácido fenilborónico (20 mg, 0.161 mmol) en proceso de calentamiento durante 4 horas según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 48. el residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 96:4, CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en una mezcla de CH₃CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **23** (61 mg, 86%) en forma de un sólido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,07–7,97 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53–7,42 (m, 3H), 7,33–7,21 (m, 1H), 7,01–6,91 (m, 1H), 6,87–6,79 (m, 1H), 5,39 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H), 4,29–4,15 (m, 1H), 4,10–3,92 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,59–3,49 (m, 1H), 1,82–1,69 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 527 [M + H]⁺.

Ejemplo 61

Preparación del compuesto **18**



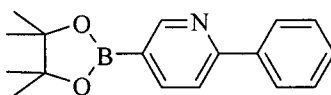
El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-2-bromo-1-(2,5-difluorbenzil)-5-etil-7-isopropil-7,8-dihidro-1*H*-imidazo[2,1-*b*]purin-4(5*H*)-ona (**11f**) (91 mg, 0.200 mmol) y ácido bifenil-4-ilborónico (48 mg, 0,240 mmol) en proceso de calentamiento durante 3 horas según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 48. el residuo obtenido se purificó usando cromatografía CombiFlash (gel de sílice, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en una mezcla de CH₃CN y agua y la solución resultante se secó mediante congelamiento durante la noche para proporcionar el compuesto **18** (57 mg, 54%)

25

en forma de un sólido blanco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63–7,58 (m, 6H), 7,44–7,36 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,24–4,05 (m, 1H), 4,03–3,93 (m, 2H), 3,89–3,83 (m, 1H), 3,54 (dd, $J = 7,8, 6,3$ Hz, 1H), 1,79–1,72 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ESI MS m/z 526 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 62

Preparación del compuesto 62A



62A

Paso A – Preparación de 5-cloro-2-fenilpiridina

Un matraz de fondo redondo de 100-mL fijado con un condensador de reflujo se cargó con 2,5-dicloropiridina (1,00 g, 6,76 mmol), ácido fenilborónico (1,07 g, 8,78 mmol), [1,4-bis(difenilfosfino)butano]paladio(II) dicloruro (0,204 g, 0,338 mmol), tolueno/etanol degasificado de argón (4:1, 17mL) y carbonato de sodio 1N acuoso degasificado de argón (6.6 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50:50 hexanos/ CH_2Cl_2) proporcionó 5-cloro-2-fenilpiridina (0,959 g, 75%) como un sólido blanco.

Paso B - Preparación del compuesto 62A

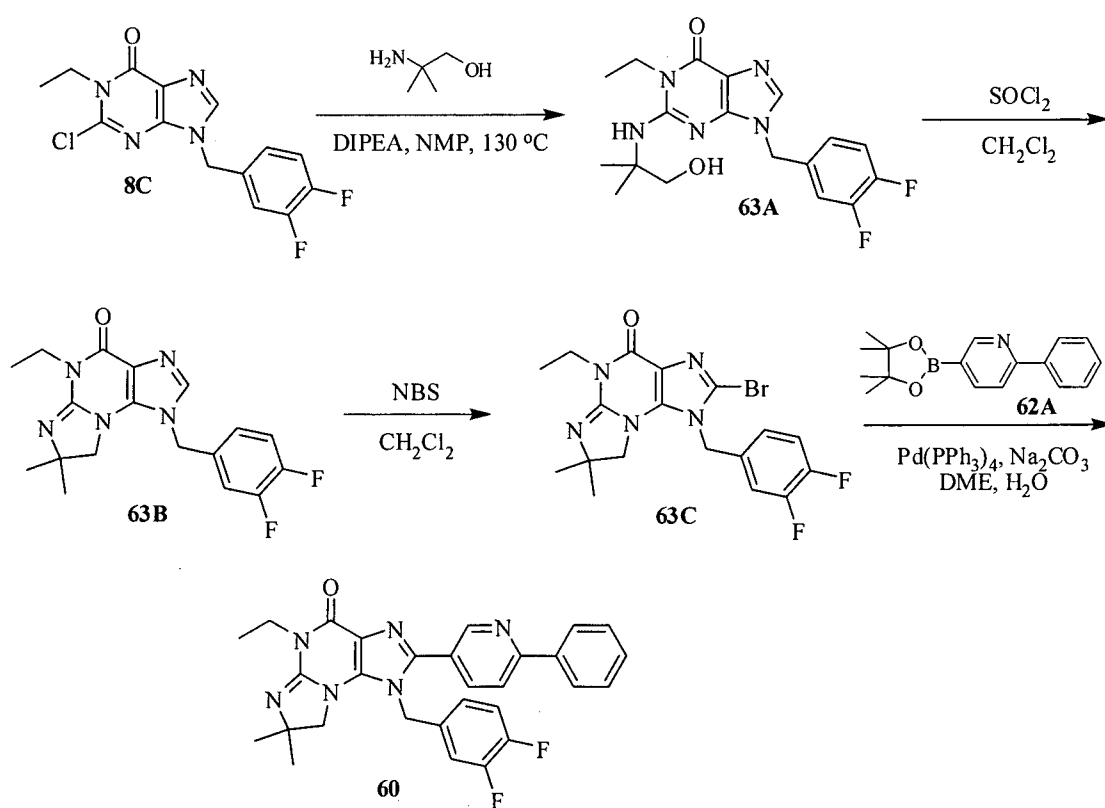
23d

Un tubo sellado de 150 mL se cargó con bis(dibenzilidenacetona)paladio (87 mg, 0,152 mmol), triciclohexilfosfina (102 mg, 0,364 mmol) y 1,4-dioxano (32 mL) degasificado de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo nitrógeno, se agregó bis(pinacolato)diboron (1.41 g, 5,56 mmol), KOAc (0,744 g, 7,59 mmol) y 5-cloro-2-fenilpiridina (0,959 g, 5,06 mmol, del Paso A) a la mezcla de reacción. El tubo se selló y se colocó en un baño de aceite a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, de diluyo (50 mL) y CH₂Cl₂ (100 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50:50 CH₂Cl₂/EtOAc) proporcionó el compuesto **62A** (0,569 g, 40%) como un sólido blanco.

Ejemplo 63

Preparación del compuesto 60

240



Paso A - Preparación del compuesto 63A

A una solución agitada del compuesto **8C** (6,70 g, 20,6 mmol) en NMP (125 mL) se agregó 2-amino-2-metilpropan-1-ol (4,59 g, 51,5 mmol) y DIPEA (8,00 g, 61,9 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta los 130°C y se dejó agitar a esta temperatura durante 16 horas, luego se la dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (500 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas y el precipitado formado se recogió mediante filtrado, se lavó con agua (200 mL) y se secó al aire durante 1 hora. Un mayor secado en un horno de vacío a 50°C proporcionó el compuesto **63A** (6,62 g, 85%) como un sólido blanco.

Paso B - Preparación del compuesto 63B

vld

A una solución agitada del compuesto **63A** (6,62 g, 17,5 mmol) en CH_2Cl_2 (400 mL) se agregó cloruro de tionilo (6,26 g, 52,6 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se concentró al vacío y el residuo obtenido se dividió entre NaHCO_3 saturado (400 mL) y CH_2Cl_2 (400 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto **63B** (6,85 g, >99%) como un sólido blanco.

Paso C - Preparación del compuesto 63C

A una solución agitada del compuesto **63B** (6,85 g, 19,0 mmol) en CH_2Cl_2 (240 mL) se agregó NBS (3,39 g, 19,0 mmol). Se dejó agitar la reacción resultante durante 3 horas a una temperatura ambiente, y luego se diluyó con salmuera (200 mL) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 × 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna flash (gel de sílice, 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar el compuesto **63C** (7,15 g, 93%) como un sólido blanco.

Paso D - Preparación del compuesto 60

Un tubo sellado de 10 mL se cargó con el compuesto **63C** (110 mg, 0,251 mmol), el compuesto **62A** (85 mg, 0,301 mmol, del Ejemplo 62), Na_2CO_3 (53 mg, 0,502 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0,025 mmol) y dimetoxietano/agua degasificado de argón (2:1, 5 mL). Se colocó el tubo en un baño de aceite a 100 °C y se lo dejó a esta temperatura durante 16 horas, luego se retiró el tubo del baño de calor

y se lo dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó en salmuera (50 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL), luego se separó y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 20:80, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$) para proporcionar un aceite crudo que fue purificado usando HPLC semi preparado (Luna C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}$ con 0,05% TFA) para proporcionar un producto sólido. Este producto sólido se disolvió en una mezcla de CH_3CN y agua y la solución resultante se secó al aire durante aproximadamente 15 horas para proporcionar el compuesto **60** (49 mg, 38%) en forma de un sólido blancuzco: m.p. 124–128°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 8,03–7,98 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50–7,44 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 6,98–6,93 (m, 1H), 6,84–6,81 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,09 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,25 (s, 6H); ESI MS m/z 513 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 64

Ensayo de inhibición P2X₇

La capacidad de los PDG para inhibir P2X₇ inhibitorios se puede determinar con el uso de una línea celular estable P2X₇-HEK-293 en el ensayo de flujo Ca^{++} que se puede realizar como se describe en Cheewatrakoolpong *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 332:17-27 (2005).

Mediante este método, los Derivados de Guanina Policíclicos ilustrativos de la presente invención se probaron y midieron valores IC_{50} que varían desde aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 1 mM.

MB

Ejemplo 65

Ensayo IL-1 β de sangre total

Se evaluaron Derivados de Guanina Policíclicos seleccionados en cuanto a su capacidad para inhibir la producción de IL-1 β mediada por ATP en culturas de sangre total estimuladas por LPS. Compuestos de prueba (10 μ l) se diluyeron en RPMI que contienen 20 mM de HEPES y DMSO y las soluciones resultantes se agregaron a sangre total de ser humano o ratón (80 μ l) en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. La concentración DMSO final no superó 0,5%. Se agregó (5 μ l) para una concentración final de 200 ng/ml y la sangre se incubó durante 3 horas a 37°C. Se agregó ATP (5 μ l) y la sangre se incubó durante 2 horas. Luego de la adición de RPMI/HEPES (100 μ l), se centrifugaron las placas y los sobrenadantes se recogieron. Luego se midieron las concentraciones de IL-1 β usando equipos ELISA disponibles comercialmente. Este ensayo también se realizó tal como se describe anteriormente con el uso de sangre de rata en lugar de seres humanos o ratón, con la variación de que la sangre de rata se usó a una concentración final de 50%, DMSO no superó los 0,125% y se usó ATP 3'-O-(4-benzoil)benzoilo en lugar de ATP.

Con el uso de este método, se probaron los Derivados de Guanina Policíclicos ilustrativos de la presente invención y los resultados indican que los Derivados de Guanina Policíclicos son inhibidores de los niveles de IL-1 β con una inhibición de tanto como el 98 % obtenida en este modelo.

EJEMPLO 66

Modelo de artritis reumatoidea

Artritis inducida por anticuerpos anticolágeno se indujo esencialmente como se describe en Terato *et al.*, *Autoimmunity* 22:137-147 (1995) y Terato *et al.*, *J. Immunol.* 148:2103-2108 (1992). En nuestros estudios, a los ratones

hembra BALB/cJ (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) con una edad de 6-8 semanas se le inyectaron i.p. con 4 mg de una mezcla de anticuerpo anticógeno (MD Biosciences, St. Paul, MN) y luego se inyectó i.p. con 50 mg LPS (MD Biosciences) tres días después para inducir la artritis.

Con el uso de este método, los Derivados de Guanina Policíclicos de la presente invención se probaron y los resultados muestran que los Derivados de Guanina Policíclicos inhiben el desarrollo de la artritis inducida por anticuerpos anticógeno en un modelo de animal aceptado y en consecuencia son útiles para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoidea.

Ejemplo 67

Modelo de osteoartritis inducida por monoiodoacetato (MIA)

El dolor de la osteoartritis inducida por monoiodoacetato se indujo mediante el método descrito en Bove *et al.*, *Osteoarthritis Cartilage* 11:821-830 (2003). Brevemente, el modelo se inició mediante una sola inyección de 1 mg MIA (Sigma) en la articulación de la rodilla derecha de la rata macho Wistar (Charles River) a 150 – 175 g. Una inyección similar se efectuó en la rodilla izquierda con salina como control. La diferencia en la posición de apoyo entre las extremidades izquierdas y derechas se midió con un medidor de discapacidad (Linton Instrumentation) como la lectura del dolor. Se registraron lecturas de cinco segundos cuando la rata se encontraba en la posición adecuada en la cámara. Antes de que el experimento real se realizara el día 14 luego de la inyección MIA, las ratas fueron sometidas a al menos 2 sesiones de entrenamiento para la medición de la posición de apoyo. La eficacia de los Derivados de Guanina Policíclicos seleccionados se determinó mediante el cálculo de la diferencia en las lecturas de la posición de apoyo antes y después de la dosis.

Mediante este método, los Derivados de Guanina Policíclicos ilustrativos de la presente invención se probaron y los resultados muestran que los Derivados de Guanina Policíclicos inhiben la respuesta de la posición de apoyo hasta aproximadamente 50 % y algunos de los compuestos de prueba muestran una eficacia igual a la de celecoxib y naproxen. En consecuencia, los Derivados de Guanina Policíclicos son útiles para el tratamiento de la osteoartritis.

Ejemplo 68

Modelo de COPD en ratón con inducción de humo de cigarrillo

Ratones hembra AKR/J (de 6-7 semanas de edad) se expusieron solo la nariz al aire de una sala o humo de cigarrillo (total de partículas suspendidas 600 mg/m³). Los ratones recibieron dos exposiciones de 1 hora, 3 horas aparte, durante tres días seguidos. Los compuestos de prueba se dosificaron p.o. en 0.4% de metilcelulosa. Al cuarto día, los animales de prueba fueron sacrificados y sus pulmones se lavaron con salina. El número de células total y las cuentas celulares diferenciales se determinaron en el fluido lavado. La eficacia de un compuesto de prueba se determinó mediante la diferencia en cuentas celulares de lavado de pulmón entre los ratones expuestos al humo tratados con el compuesto y los ratones expuestos al humo tratados con el vehículo.

Mediante este método, los Derivados de Guanina Policíclicos ilustrativos de la presente invención se probaron y demostraron inhibir la infiltración de células en los pulmones de los animales sometidos a prueba. En consecuencia, los Derivados de Guanina Policíclicos son útiles para el tratamiento de COPD.

Ejemplo 69

Ligadura de los nervios espinales (SNL) L5 y L6 del nervio ciático de la rata

La neuropatía periférica se causó mediante la ligadura de los nervios espinales L5 y L6 del nervio ciático derecho tal como se describió (Kim, S. H. *et al.*, *Pain* 50:355-363) con modificaciones. Brevemente, ratas macho Sprague Dawley (125-150 g, Charles River) se anestesiaron con hidrato de cloro (400 mg/kg, i.p.), se las colocó en posición prona y con los músculos paraespinales derechos separados de los procesos espinales a los niveles L4-S2. El proceso transversal L5 se retiró cuidadosamente a fin de identificar los nervios espinales L4-L5. Los nervios espinales derechos L5 y L6 se aislaron se ligaron firmemente con 7/0 hilo de seda. Se confirmó hemostasis completa y la herida se suturó.

Ejemplo 70

Inducción de diabetes en ratas

Se indujo diabetes insulino-dependiente mediante pancreatectomía química (Xiong, Y., *et al.*, *Life Sci.* 77:149-159) a través de una sola inyección de estreptozocina (STZ; 60 mg/kg, i.p.) disuelta en buffer de citrato de 0,05 M a pH 4.5, en ratas macho Sprague Dawley (Harlan; 175-200 g; comida y agua *ad libitum* antes de la inyección STZ). Se confirmó la diabetes una semana después mediante la medición de niveles de glucosa en sangre con una prueba de glucosa-oxidasa y un medidor de reflectancia (Optium Xceed, Abbott) sobre una muestra de sangre obtenida de un pinchazo en la cola. Solo las ratas con niveles de glucosa en sangre >300 mg/dl se reclutaron en estudios farmacológicos.

Ejemplo 71

Herida de constricción crónica (CCI) del nervio ciático de las ratas

Se realizó una cirugía según el método descrito en Bennett & Xie (Bennett, G. J. *et al*, *Pain* 33:87-107). Ratas macho Sprague Dawley (150-175 g, Charles River) se anestesiaron con hidrato de cloro (400 mg/kg, i.p.) y el nervio ciático común se expuso a nivel del muslo. Alrededor de 1 cm, próximo a la trifurcación del nervio, cuatro ligaduras sueltas (4/0 seda), 1 mm de espaciado, se ataron alrededor del nervio de modo que la circulación a través de la vasculatura epineural superficial se retardó sin llegar a detenerse. Todas las operaciones se completaron mediante el cierre del músculo en las capas y permitiendo que los animales se recuperaran durante 7 días.

Ejemplo 72

Medición de alodinia táctil en modelos neuropáticos
de diabetes inducida por SNL y STZ-

Se realizaron pruebas de comportamiento durante el ciclo liviano para evitar la fluctuación del ritmo circadiano, mediante un observador ciego al tratamiento. Se evaluó la sensibilidad táctil usando una serie de filamentos Semmes-Weinstein von Frey calibrados (Stoelting, IL), con una fuerza de curvatura que oscila desde 0,25 hasta 15 g. Las ratas fueron colocadas en una caja plástica transparente con un piso de malla metálica y se las habituó a este ambiente antes del inicio del experimento. Los filamentos von Frey se aplicaron en forma perpendicular hacia la superficie plantar media de las patas traseras y la alodinia mecánica se determinó mediante el aumento y reducción secuencial de la fuerza de estímulo (paradigma "arriba-abajo" de la presentación del filamento). El umbral de retiro de patas del 50% se determinó mediante prueba de Dixon no paramétrica (Chaplan, S. R. *et al*, *J. Neurosci. Methods* 53:55-638). Solo la paliza en las patas después de la estimulación se consideró como una respuesta

al dolor. En cuanto al modelo SNL, solo las ratas que muestran un umbral menor que 4g (generalmente considerado en bibliografía como el umbral de alodinia táctil) en la parte ispilateral de la lesión se incluyeron en los estudios de comportamiento. En cuanto al modelo STZ, en umbral de alodinia táctil se evaluó en ambas patas traseras y se tomó un promedio de 2 valores. Solo las ratas que demostraron un valor menor que 6 g se incluyeron en los estudios farmacológicos. Para la evaluación del compuesto, las pruebas de comportamiento se realizaron el día 14, post neuropatía inducida por SNL o STZ.

Mediante este método, los Derivados de Guanina Policíclicos ilustrativos de la presente invención se probaron y demostraron inhibir la neuropatía diabética en los animales sometidos a prueba. Por lo tanto, los Derivados de Guanina Policíclicos son útiles para el tratamiento de la neuropatía diabética.

Ejemplo 73

Medición de alodinia fría en ratas CCI

Se valoró la alodinia térmica ante un estímulo frío tal como se describe (Hunter, J. C. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 324:153-160) con modificaciones. El aparato (2 Biological Instruments, Italy) constaba de un perspex con una placa de acero que se mantuvo a 10°C. Para la medición de la alodinia fría, se ubicó a cada rata sobre el piso de metal. La variable de valoración nociceptiva fue el retiro o permanencia de la pata trasera derecha. Se estableció un corte a los 25 segundos a fin de evitar cualquier interferencia posible con la sensibilidad del animal para la respuesta en posteriores exposiciones a estímulos fríos. Para cada experimento, se realizó primero un control previo a los animales dos veces cada 20 minutos entre las pruebas para detectar aquellos que tuvieran signos evidentes de alodinia. Solo las ratas con latencia de retiro de patas en el lado



ligado ≤ 8 segundos en ambas pruebas se incluyeron en los estudios farmacológicos.

Mediante este método, los Derivados de Guanina Policíclicos ilustrativos de la presente invención se probaron y demostraron inhibir la alodinia fría en los animales sometidos a prueba. En consecuencia, os Derivados de Guanina Policíclicos son útiles para el tratamiento del dolor.

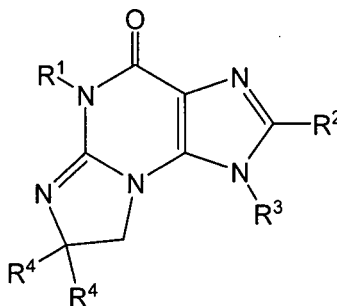
La presente invención no estará limitada por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, los cuales serán considerados como ilustraciones de algunos de los aspectos de la invención, y todas las realizaciones que sean funcionalmente equivalentes serán consideradas dentro del alcance de la presente invención. De hecho, las diversas modificaciones de la invención además de aquellas demostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para aquellos expertos en la materia, y serán consideradas parte del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

El presente documento menciona una cantidad de referencias cuya divulgación se incorpora al presente documento a modo de referencia.

200

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(I)

o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 es alquilo- C_1-C_6 o alquilo-alquilen- $O-C_1-C_6$;

R^2 es alquilo, arilo, -alquilen-arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de las cuales puede estar opcionalmente sustituido por R^5 ;

R^3 es alquilo, -alquilen-arilo, cicloalquilo, -alquilen-cicloalquilo o -alquilenoheterocicloalquilo, en donde un grupo arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con R^7 ;

Cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo- C_1-C_6 , o ambos grupos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, que se puede opcionalmente fusionar con un anillo de benceno;

R^5 representa de 1 a 3 grupos, cada uno se seleccionó independientemente de alquilenilo, alquiniilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, $-C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-S(O)_2NHR^6$, -OH, -Oalquilo, haloalquilo, -Ohaloalquilo y $-NHC(O)N(R^6)_2$, donde un grupo arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo- C_1-C_6 , halo, $-C(O)OR^6$ y $-C(O)N(R^6)_2$;

Cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo- C_1-C_6 , arilo o heterocicloalquilo, en donde un grupo arilo o heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo, -Oalquilo, halo, -CN, haloalquilo, -alquilen- $C(O)N(R^8)_2$, - $C(O)N(R^8)_2$, - $C(O)OR^8$, heterocicloalquil- $C(O)-$, alquil- $C(O)$ o - $N(R^8)_2$;

R^7 representa de 1 a 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo - C_1-C_6 , halo, arilo, - $N(R^8)_2$, - $C(O)OR^8$, - $C(O)N(R^8)_2$ y haloalquilo; y

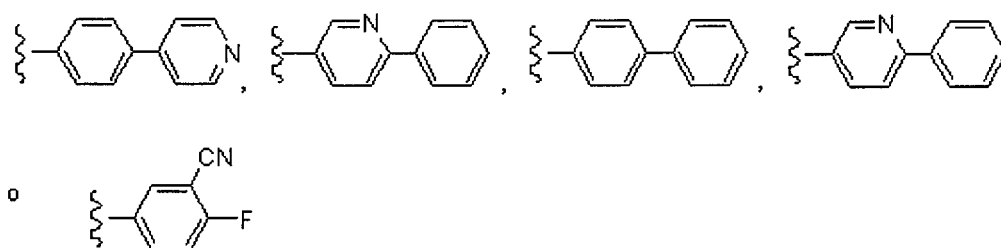
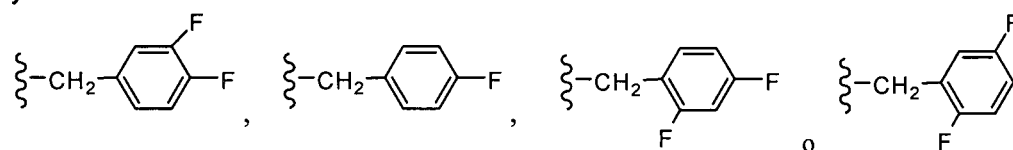
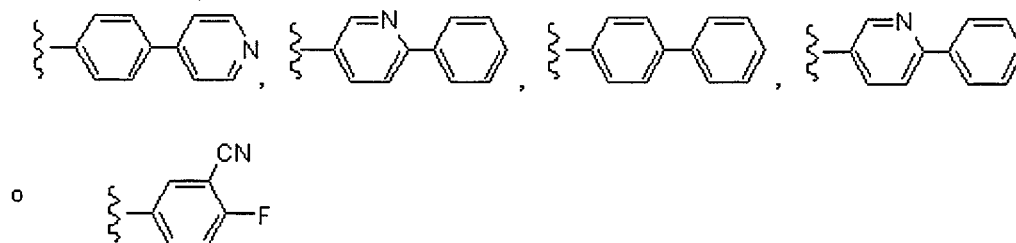
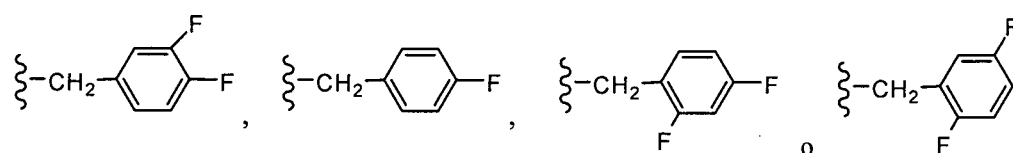
Cada aparición de R^8 es independientemente H, alquilo - C_1-C_6 o arilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo- C_1-C_6 .
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es metilo o etilo.
4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con R^5 .
5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 es piridilo, que puede estar opcionalmente sustituido con R^5 .
6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 es piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con R^5 .
7. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^3 es fenil- CH_2- , en donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con R^7 .
8. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada R^4 es independientemente seleccionado de H, metilo, isopropilo, sec-butilo o t-butilo.

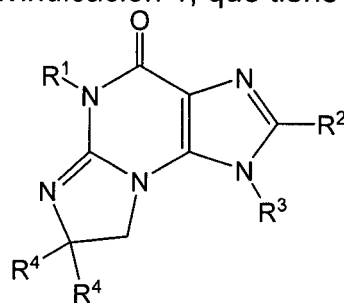
252

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde cada aparición de R^4 es H y la otra es alquilo C_1-C_6 .
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde cada aparición de R^4 es H y la otra es isopropilo.
11. El compuesto de la reivindicación 8, en donde cada aparición de R^4 es metilo.
12. El compuesto de la reivindicación 2, en donde ambos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde el grupo formado es un grupo cicloalquilo de 5 miembros que se fusiona con un anillo de benceno.
14. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^3 es fenilo- CH_2 -, y en donde el resto fenilo del grupo R^3 puede estar opcionalmente sustituido con R^7 .
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde una aparición de R^4 es H y la otra es isopropilo.
16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde cada aparición de R^4 es metilo.
17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde R^2 es:

253

y R^3 es:18. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^2 es:y R^3 es:

19. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



(Ia)

254

y sales, solvatos, ésteres y prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

R^1 es alquilo $-C_1-C_6$;

R^2 es $-A-B$,

A es alquilo, arilo, $-alquilen-arilo$, heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con R^5 ;

B es alquilo, arilo, $-alquilen-arilo$, heterocicloalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con R^5 de tal modo que al menos uno de A y B es heteroarilo;

R^3 es $-alquilen-arilo$, en donde el resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con R^7 ;

Cada aparición de R^4 es independientemente H o alquilo- C_1-C_6 , o ambos grupos R^4 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se juntan para formar un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, que opcionalmente puede estar fusionado con un anillo de benceno;

R^5 representa desde 1 hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)R^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-S(O)_2NHR^6$, $-OH$, O-alquilo, O-haloalquilo y $-NHC(O)N(R^6)_2$, donde un grupo arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo- C_1-C_6 , halo, $-C(O)OR^6$ y $-C(O)N(R^6)_2$;

Cada aparición de R^6 es independientemente H, alquilo $-C_1-C_6$, arilo o heterocicloalquilo;

R^7 representa desde 1 hasta 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de alquilo- C_1-C_6 , halo, arilo, $-N(R^8)_2$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ y haloalquilo; y

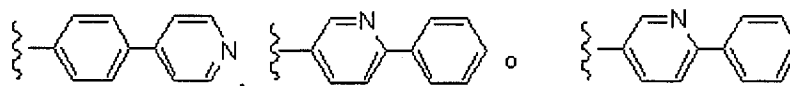
Cada aparición de R^8 es independientemente H, alquilo $-C_1-C_6$ o arilo.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^1 es metilo o etilo.

21. El compuesto de la reivindicación 19, en donde A es un heteroarilo de 6 miembros.

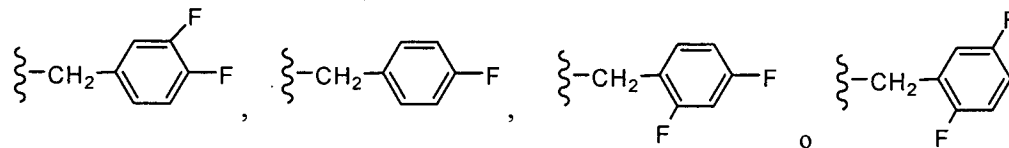
22. El compuesto de la reivindicación 19, en donde B es un heteroarilo de 6 miembros.

23. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^2 es:



24. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^3 es bencilo.

25. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R^3 es:

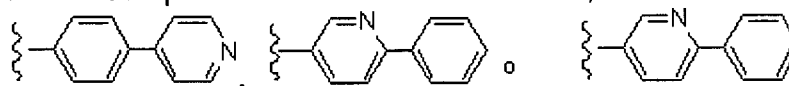


26. El compuesto de la reivindicación 19, en donde cada aparición de R^4 es independientemente, H, metilo o isopropilo.

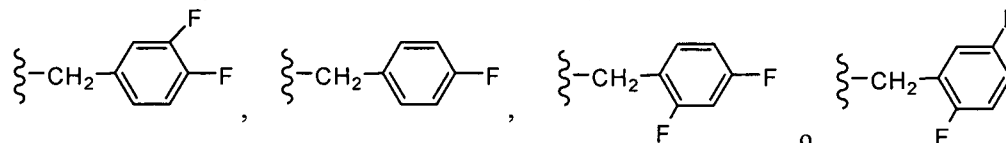
27. El compuesto de la reivindicación 26, en donde cada aparición de R^4 es metilo.

28. El compuesto de la reivindicación 26, en donde una aparición de R^4 es H y la otra es isopropilo.

29. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R^2 es:



30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^3 es:



31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde cada aparición de R^4 es independientemente, H, metilo o isopropilo.

32. Un compuesto que es cualquiera de los compuestos numerados 1 a 160 tal como se estableció en la memoria descriptiva que antecede, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos.

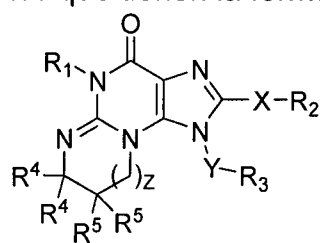
33. Una composición que comprende uno o más de los compuestos de la reivindicación 1, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

34. Una composición que comprende uno o más de los compuestos de la reivindicación 19, o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

35. La composición de la reivindicación 33, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapéutico adicional es un agente analgésico o agente anti-inflamatorio y en donde el agente adicional no es un compuesto de la reivindicación 1.

25X

36. La composición de la reivindicación 35, en donde el agente terapéutico adicional es un agente analgésico.
37. La composición de la reivindicación 36, en donde el agente analgésico se selecciona de un agente analgésico opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide y un inhibidor COX-II.
38. La composición de la reivindicación 35, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antiinflamatorio.
39. La composición de la reivindicación 38, en donde el agente antiinflamatorio es un corticoesteroide, un glucocorticoesteroide o un agente antiinflamatorio no esteroide.
40. Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos que tienen la fórmula:



(II)

o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

208

X es -alquilen-, -alquenileno-, -alquinileno-, -cicloalquileno-, -arileno-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocicloalquileno- o -heteroarileno-, o X está ausente;

Y es -alquilen-, -alquenileno-, -alquinileno-, -cicloalquileno-, -arileno-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocicloalquileno- o -heteroarileno-, o Y está ausente;

R¹ es H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heteroarilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o -alquilen-N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

R² es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o -N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

R³ es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o -N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

Cada aparición de R⁴ es independientemente H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heteroarilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o -alquilen-N(R⁷)₂, o ambos grupos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se unen para formar un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

Cada aparición de R^5 es independientemente H, alquilo, $-(alquilen)_n$ -arilo, $-(alquilen)_n$ -cicloalquilo, $-(alquilen)_n$ -heteroarilo, $-(alquilen)_n$ -heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, $-alquilen$ -alcoxi o $-alquilen-N(R^7)_2$, o ambos grupos R^5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se unen para formar un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de $-S-$, $-N-$, $-O-$, $-S(O)-$ y $S(O)_2-$, o cualquier grupo R^4 y cualquier grupo R^5 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se unen para formar un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de $-S-$, $-N-$, $-O-$, $-S(O)-$ y $S(O)_2-$, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R^6 ;

R^6 representa de 1 a 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, $-CN$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NHC(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OH$, alquilo, $-O$ -alquilo, arilo, $-O$ -arilo, $-NO_2$, $-NHSOR^7$, $-NHSOR^7$, $-(alquilen)_n-N(R^7)_2$, haloalquilo, hidroxialquilo, $-O$ -haloalquilo, $-C(O)R^7$, $-NHC(O)N(R^7)_2$ y $-NC(O)-OR^7$;

Cada aparición de R^7 es independientemente H, alquilo, $-(alquilen)_n$ -arilo, $-(alquilen)_n$ -cicloalquilo, $-(alquilen)_n$ -heterocicloalquilo o $-(alquilen)_n$ -heteroarilo, en donde cada grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R^6 ; y

Z es 0 o 1.

41. Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva

de uno o más de los compuestos de la reivindicación 19 o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos.

42. El método de la reivindicación 40, que además comprende la administración al paciente de un agente antiinflamatorio adicional, en donde el agente adicional no es un compuesto de la fórmula (II), y en donde las cantidades administradas son efectivas conjuntamente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria.

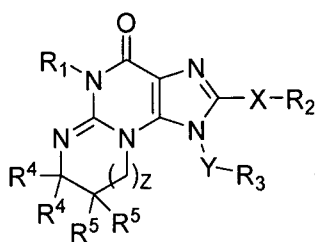
43. El método de la reivindicación 42, en donde el agente antiinflamatorio adicional es un corticoesteroide, un glucocorticoesteroide o un agente antiinflamatorio no esteroide.

44. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad inflamatoria tratada es artritis reumatoidea u osteoartritis.

45. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad inflamatoria tratada es asma.

46. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad inflamatoria tratada es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

47. Un método para el tratamiento del dolor en un paciente, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos que tienen la fórmula:



(II)

o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X es -alquileo-, -alquenileo-, -alquinileo-, -cicloalquileo-, -arileo-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocicloalquileo- o -heteroarileo-, o X está ausente;

Y es -alquileo-, -alquenileo-, -alquinileo-, -cicloalquileo-, -arileo-, -NH-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -heterocicloalquileo- o -heteroarileo-, o Y está ausente;

R¹ es H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heteroarilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquileo-alcóxi o -alquilen-N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

R² es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcóxi o -N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

R³ es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcóxi o -N(R⁷)₂, en donde un grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

Cada aparición de R⁴ es independientemente H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heteroarilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo,

hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o -alquilen-N(R⁷)₂, o ambos grupos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se unen para formar un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

Cada aparición de R⁵ es independientemente H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heteroarilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, -alquilen-alcoxi o -alquilen-N(R⁷)₂, o ambos grupos R⁵ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se unen para formar un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado de -S-, -N-, -O-, -S(O)- y S(O)₂-, o cualquier grupo R⁴ y cualquier grupo R⁵, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, se unen para formar un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros o un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado de -S-, -N-, -O-, -S(O)- y S(O)₂-, en donde cualquier grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁶ representa de 1 a 3 grupos, cada uno independientemente seleccionado de H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, halo, -CN, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -NHC(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -OH, alquilo, -O-alquilo, arilo, -O-arilo, -NO₂, -NHSOR⁷, -NHSOR⁷, -(alquilen)_n-N(R⁷)₂, haloalquilo, hidroxialquilo, -O-haloalquilo, -C(O)R⁷, -NHC(O)N(R⁷)₂ y -NC(O)-OR⁷;

Cada aparición de R⁷ es independientemente H, alquilo, -(alquilen)_n-arilo, -(alquilen)_n-cicloalquilo, -(alquilen)_n-heterocicloalquilo o -(alquilen)_n-heteroarilo, en

V3

donde cada grupo arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R^6 ; y

Z es 0 o 1.

48. Un método para el tratamiento del dolor en un paciente, método que comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 19 o una sal, solvato, éster o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos.

49. El método de la reivindicación 47, que comprende la administración al paciente de un agente analgésico adicional, en donde el agente adicional no es un compuesto de la fórmula (II), y en donde las cantidades administradas son efectivas conjuntamente para el tratamiento del dolor.

50. El método de la reivindicación 49, en donde el agente analgésico adicional es un agente analgésico opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide o un inhibidor COX-II.

51. El método de la reivindicación 47, en donde el dolor es un dolor neuropático, dolor crónico o dolor causado por diabetes.



RESUMEN

La presente invención se refiere a Derivados de Guanina Policíclicos, composiciones que comprenden los Derivados de Guanina Policíclicos y los métodos de uso de los Derivados de Guanina Policíclicos para tratar el dolor o una enfermedad inflamatoria.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 December 2008 (31.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/002423 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

NJ 07069 (US). COOKE, Stephanie, Nicole [US/US];
4621 Ravens Crest Drie, Plainsboro, NJ 08536 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/007592

(74) Agent: BERGMAN, Jeffrey, P.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(22) International Filing Date: 18 June 2008 (18.06.2008)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/945,452 21 June 2007 (21.06.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US). ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC [US/US]; 26 Corporate Circle, Albany, NY 12212 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TULSHIAN, Deen [US/US]; 4 Saddle Ridge Drive, Lebanon, NJ 08833 (US). GEISS, William, B. [US/US]; 2059 Sleepy Hollow Road, Unit 1103, Athens, NY 12015 (US). MARTIN, Gregory, S. [US/US]; 106 Heritage Road, Apt. 12, Guilderland, NY 12084 (US). LE, Van-duc [GB/US]; 55 Silver Creek Drive, Selkirk, NY 12158 (US). HABER, James, C., Jr. [US/US]; 39 Albion Street, Scotia, NY 12302 (US). MATASI, Julius, J. [US/US]; 16 Putnam Road, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). CZARNIECKI, Michael, F. [US/US]; 30 Gildersleeve Place, Watchung,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: POLYCYCLIC GUANINE DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to Polycyclic Guanine Derivatives, compositions comprising the Polycyclic Guanine Derivatives and methods of using the Polycyclic Guanine Derivatives to treat pain or an inflammatory disease.

WO 2009/002423 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/007592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/14 A61K31/519 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/042216 A (SCHERING CORP [US]) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1,24-32	1-51
X	WO 03/020724 A (SCHERING CORP [US]) 13 March 2003 (2003-03-13) page 140, lines 5-25; claims 1,28-35	1-51
X	WO 94/19351 A (SCHERING CORP [US]; TULSHIAN DEEN [US]; MCKITTRICK BRIAN A [US]; XIA Y) 1 September 1994 (1994-09-01) page 3, line 1 - page 4, line 8; claim 1	1-51
X	WO 91/19717 A (SCHERING CORP [US]) 26 December 1991 (1991-12-26) page 3, lines 1-12; claim 1	1-51
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2009

Date of mailing of the international search report

05/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/007592

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOYLE C D ET AL: "Optimization of purine based PDE1/PDE5 inhibitors to a potent and selective PDE5 inhibitor for the treatment of male ED" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 15, no. 9, 2 May 2005 (2005-05-02), pages 2365-2369, XP025313624 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2005-05-02] abstract; tables -----	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/007592

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042216	A	22-05-2003	CA 2465893 A1	22-05-2003
			CN 1585771 A	23-02-2005
			EP 1442042 A1	04-08-2004
			JP 2005509038 T	07-04-2005
			JP 2006077023 A	23-03-2006
			MX PA04004370 A	11-08-2004
WO 03020724	A	13-03-2003	AT 395349 T	15-05-2008
			CA 2457944 A1	13-03-2003
			CN 1547583 A	17-11-2004
			CN 1781920 A	07-06-2006
			EP 1421084 A1	26-05-2004
			ES 2302835 T3	01-08-2008
			HK 1064668 A1	24-12-2008
			JP 2005502684 T	27-01-2005
			JP 2005325138 A	24-11-2005
			MX PA04001891 A	15-06-2004
WO 9419351	A	01-09-1994	AU 681875 B2	11-09-1997
			AU 6268794 A	14-09-1994
			CA 2156918 A1	01-09-1994
			CN 1118600 A	13-03-1996
			EP 0686157 A1	13-12-1995
			FI 953981 A	24-08-1995
			HU 72640 A2	28-05-1996
			JP 8507068 T	30-07-1996
			NZ 262797 A	22-08-1997
			SG 43809 A1	14-11-1997
			US 5939419 A	17-08-1999
WO 9119717	A	26-12-1991	AT 155786 T	15-08-1997
			AU 651607 B2	28-07-1994
			AU 8199291 A	07-01-1992
			CA 2085733 A1	22-12-1991
			CZ 281920 B6	16-04-1997
			CZ 9203749 A3	13-10-1993
			DE 69126980 D1	04-09-1997
			DE 69126980 T2	08-01-1998
			EP 0538332 A1	28-04-1993
			FI 925731 A	17-12-1992
			HU 65623 A2	28-07-1994
			IE 912126 A1	01-01-1992
			JP 7047589 B	24-05-1995
			JP 5508647 T	02-12-1993
			NO 924940 A	18-12-1992
			NZ 238609 A	23-12-1993
			OA 9723 A	30-08-1993
			PL 297299 A1	13-07-1992
			RU 2080322 C1	27-05-1997
			US 5393755 A	28-02-1995
			ZA 9104727 A	25-03-1992

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144826- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 17:02:43 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTE IYII Lve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios 268



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 144826
	Solicitud internacional	PCT/US2008/007592
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 018481

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Se deberá aclarar el nombre del solicitante, ya que el presentado en el documento de la publicación internacional (ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC.), no se encuentra presente en el petitorio fase nacional. De ser el caso, el solicitante deberá aportar el poder debidamente otorgado con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

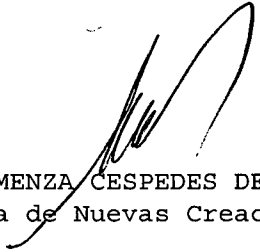
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 144826


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 FEB. 2010
adpall



Bogotá,
2020

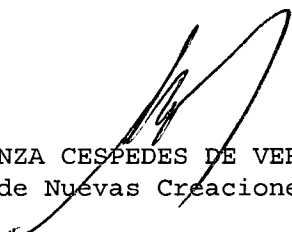
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 144826
	Solicitud internacional	PCT/US2008/007592
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 01849

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha **12 FEB. 2010**
adpall