

21



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-78318

TITULO: MEDICAMENTOS CON ACTIVIDAD SOBRE EL RECEPTOR HM74A

SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DIRECCIÓN: One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania
19101 E.U.A.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, agosto 9 de 2006

OLARTERAISBECK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-078318- -00000-0000
Fec: 2008-08-08 17:28:09 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENYH
Eve: 370 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 185

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

14/09/08

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania 19101 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996 Btá TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: IVAN LEO PINTO, SHAHZAD SHAROOQ RAHMAN, NEVILLE HUBERT NICHOLSON

Dirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/001449

Fecha Febrero 10, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/077950

Fecha Agosto 25, 2005

Título (54) MEDICAMENTOS CON ACTIVIDAD SOBRE EL RECEPTOR HM74A

Clasificación Internacional (51) C07D 473/00

A61K 31/52; A61P 3/00
A61P 3/02

5

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

GB

GB

GB

(32) Fecha

Febrero 14, 2004

Octubre 22, 2004

Diciembre 24, 2004

(31) Número de Solicitud

0403282.7

0423562.8

0428375.0

6

Comprobante de pago No. 06-58,178

Fecha Agosto 1, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-045.057, adjunto copia simple

☐

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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. JAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rend: 08-078318- -00000-0000
Fec: 2008-08-08 17:28:00 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tul. 11 PATENTE/II
Eve: 370 FABENACIONALI
Ad: 411 PRESENTACION Folios: 185

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 58,170
FECHA : AGOSTO 1 DE 2006

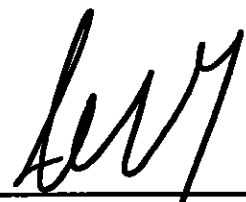
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBETR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198857	01/08/2006	2,612,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana Maria 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, J. Ian Raisbeck y Ana Maria Frieri** poder 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:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/077950 A2

(51) International Patent Classification: **C07D 473/00**

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/001449

(22) International Filing Date: 10 February 2005 (10.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0403282.7 14 February 2004 (14.02.2004) GB
0423562.8 22 October 2004 (22.10.2004) GB
0428375.0 24 December 2004 (24.12.2004) GB

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia,
Pennsylvania 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PINTO, Ivan, Leo
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steven-
age Hertfordshire SG1 2NY (GB). RAHMAN, Shahmad,
Sharooq [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Sci-
ence Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
(GB). NICHOLSON, Neville, Hubert [GB/GB]; Glaxo-
SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Ave-
nue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: EASEMAN, Richard, Lewis; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West
Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

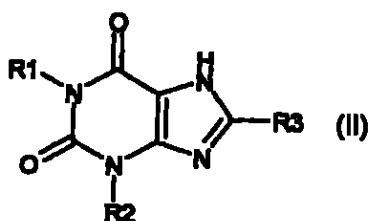
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,

(Continued on next page)

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention provides therapeutically active compounds which are xanthine derivatives, processes for the manufacture of said derivatives, pharmaceutical formulations containing the active compounds and the use of the compounds in therapy, particularly in the treatment of diseases where under-activation of the HM74A receptor contributes to the disease or where activation of the receptor will be beneficial, having the formula (II): wherein R¹ is selected from: hydrogen and C₁₋₄ alkyl which may be optionally substituted with one or more groups selected from CN and CF₃, R² is selected from: C₂₋₁₀ unsubstituted alkyl, C₁₋₁₀ alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C₂ alkenyl, unbranched C₄ alkynyl, and C₁₋₄ alkyl substituted with cycloalkyl, and R³ is selected from halogen and CN.

8

WO 2005/077950 A2



NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), *Eurasian patents* (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), *European patents* (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), *OAPI patents* (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

NOVEL COMPOUNDS

5 The present invention relates to therapeutically active compounds which are xanthine derivatives, processes for the manufacture of said derivatives, pharmaceutical formulations containing the active compounds and the use of the compounds in therapy, particularly in the treatment of diseases where under-activation of the HM74A receptor contributes to the disease or where activation of the receptor will be beneficial.

10 Dyslipidaemia is a general term used to describe individuals with aberrant lipoprotein profiles. Clinically, the main classes of compounds used for the treatment of patients with dyslipidaemia, and therefore at risk of cardiovascular disease are the statins, fibrates, bile-acid binding resins and nicotinic acid. Nicotinic acid (Niacin, a B vitamin) has been used clinically for over 40 years in patients with various forms of dyslipidaemia. The primary mode of action of nicotinic acid is via inhibition of hormone-sensitive triglyceride lipase (HSL),
15 which results in a lowering of plasma non-esterified fatty acids (NEFA) which in turn alters hepatic fat metabolism to reduce the output of LDL and VLDL (low and very low density lipoprotein). Reduced VLDL levels are thought to lower cholesterol ester transfer protein (CETP) activity to result in increased HDL (high density lipoprotein) levels which may be the cause of the observed cardiovascular benefits. Thus, nicotinic acid produces a very
20 desirable alteration in lipoprotein profiles; reducing levels of VLDL and LDL whilst increasing HDL. Nicotinic acid has also been demonstrated to have disease modifying benefits, reducing the progression and increasing the regression of atherosclerotic lesions and reducing the number of cardiovascular events in several trials.

25 The observed inhibition of HSL by nicotinic acid treatment is mediated by a decrease in cellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) caused by the G-protein-mediated inhibition of adenylyl cyclase. Recently, the G-protein coupled receptors HM74 and HM74A have been identified as receptors for nicotinic acid (PCT patent application WO02/84288; Wise et. al. J Biol Chem., 2003, 278 (11), 9869-9874). The DNA sequence of human
30 HM74A may be found in Genbank; accession number AY148884. Two further papers support this discovery, (Tunaru et. al. Nature Medicine, 2003, 9(3), 352-255 and Soga et. al. Biochem Biophys Res Commun., 2003, 303 (1) 384-389), however the nomenclature differs slightly. In the Tunaru paper what they term human HM74 is in fact HM74A and in the Soga paper HM74b is identical to HM74A. Cells transfected to express HM74A and/or HM74 gain
35 the ability to elicit G_i G-protein mediated responses following exposure to nicotinic acid. In mice lacking the homologue of HM74A (m-PUMA-G) nicotinic acid fails to reduce plasma NEFA levels.

40 Certain xanthine derivatives have been synthesised and disclosed in the prior art. For example, EP0389282 discloses xanthine derivatives as potential mediators of cerebrovascular disorders. A range of xanthine derivatives were identified as adenosine receptor antagonists by Jacobson et. al. In J. Med. Chem., 1993, 36, 2839-2844.

We now present a group of xanthine derivatives which are selective agonists of the nicotinic acid receptor HM74A and are thus of benefit in the treatment, prophylaxis and suppression of diseases where under-activation of this receptor either contributes to the disease or where
5 activation of the receptor will be beneficial.

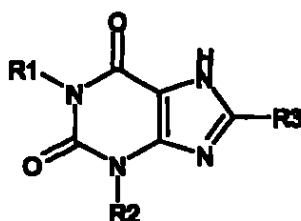
Summary of the invention

The present invention provides therapeutically active xanthine derivatives and the use of
10 these derivatives in therapy, particularly in the treatment of diseases where under-activation of the HM74A receptor contributes to the disease or where activation of the receptor will be beneficial, in particular diseases of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure,
15 hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia. As such, the compounds may also find favour as therapeutics for coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease and stroke, as well as the cardiovascular indications associated with type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity. The
20 compounds may also be of use in the treatment of inflammatory diseases or conditions, as set out further below.

Intermediates, formulations, methods and processes described herein form further aspects of the invention.

Detailed Description of the invention

According to one aspect of this invention, we provide a compound of Formula (I)



(I)

30 and a physiologically functional derivative thereof, wherein

R¹ is selected from: hydrogen and C₁₋₄ alkyl which may be optionally substituted with one or more groups selected from CN and CF₃;

R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-10} alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl;

and R^3 is selected from halogen and CN;

5 with the proviso that

(i) when R^3 represents Cl, and R^1 represents ethyl, R^2 is other than propyl;

(ii) when R^3 represents Br, and R^1 represents propyl, R^2 is other than propyl;

(iii) when R^3 represents Cl or Br, and R^1 represents butyl, R^2 is other than butyl; and

(iv) when R^1 represents C_{1-4} alkyl, CH_2CN , or $(CH_2)_3CF_3$, R^2 is other than branched alkyl.

10

The compounds are of use in the treatment of diseases where under-activation of the HM74A receptor contributes to the disease or where activation of the receptor will be beneficial. In particular diseases of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia. As such, the compounds may also find favour as therapeutics for coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease and stroke, as well as the cardiovascular indications associated with type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity. As such the compounds of the present invention may find use as agonists or partial agonists of HM74A (HM74A modulators).

20

In particular embodiments, R^1 is selected from: hydrogen, C_{1-4} alkyl, CH_2CN and $(CH_2)_3CF_3$; In more particular embodiments R^1 is selected from: hydrogen and methyl.

25

In certain embodiments, R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-6} alkyl with one or more CN substitutions, C_{1-10} alkyl with one or more fluorine substitutions, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl. Particularly R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl; $(CH_2)_{1-5}CN$; C_{2-5} alkyl with one or more fluorine substitutions; C_6 alkenyl; and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl. More particularly R^2 is selected from C_{4-6} unsubstituted n-alkyl, for example pentyl; $(CH_2)_{1-5}CN$, for example, $(CH_2)CN$ or $(CH_2)_3CN$; C_{2-4} alkyl with one or more fluorine substitutions, in particular where the terminal carbon is fully saturated with fluorine, for example $(CH_2)_3CF_3$; and C_6 alkenyl, in particular, where there is only one double bond, for example where the double bond is located between the fourth and fifth carbons (terminal alkenyl).

35

In particular embodiments, R^3 represents halogen. More particularly, R^3 is selected from: chlorine and bromine. Most particularly, R^3 represents chlorine.

40

It is to be understood that the present invention includes any combination of particular embodiments and covers all combinations of particular substituents described hereinabove.

Particular compounds of the present invention include:

- (8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile,
- 3-Butyl-8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 5 8-Chloro-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Bromo-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(3,3,3-trifluoropropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-1-propyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 10 3-Butyl-8-chloro-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- (3-Butyl-8-chloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile,
- 8-Chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 4-(8-Chloro-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile,
- 15 8-Chloro-1-ethyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile,
- 8-Chloro-3-propyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(3-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 20 8-Chloro-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 3-Butyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile,
- 8-Chloro-3-(4-pentan-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-hexyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 4-(8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile,
- 25 8-Chloro-3-hexyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 3-Butyl-8-chloro-1-ethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- [8-Chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl]acetonitrile,
- (8-Chloro-2,6-dioxo-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile,
- 8-Chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 30 8-Chloro-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 2,2'-(8-Chloro-2,6-dioxo-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile,
- 8-Chloro-1-methyl-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(2-cyclohexylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 1,3-Dibutyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile,
- 35 1,3-Dibutyl-8-iodo-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(4-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(6-methylheptyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-octyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-decyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 40 8-Chloro-3-(cyclohexylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- (+/-)-8-Chloro-3-(3-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 8-Chloro-3-(2-cyclopentylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,

13

- 8-Chloro-3-(cyclopropylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 (+/-)-8-Chloro-3-(2-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 (+/-)-8-Chloro-3-(2-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(cyclobutylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 5 8-Chloro-3-(cyclopentylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(3-cyclopropylpropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(2-cyclobutylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(4-fluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(3-fluoropropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 10 8-Chloro-3-(5-fluoropentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 4-(8-Chloro-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile,
 3-(3-Buten-1-yl)-8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 6-(8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)-2,2-dimethylhexanenitrile,
 8-Chloro-3-(6-fluorohexyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione.

15

Throughout the present specification and the accompanying claims the words "comprise" and "include" and variations such as "comprises", "comprising", "includes" and "including" are to be interpreted inclusively. That is, these words are intended to convey the possible inclusion of other elements or integers not specifically recited, where the context allows.

20

As used herein, the terms "halogen" or "halo" refer to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

As used herein, the term "alkyl" (when used as a group or as part of a group) refers to a straight or branched hydrocarbon chain unless specified otherwise, containing the specified number of carbon atoms. For example, C₃-C₁₀alkyl means a straight or branched hydrocarbon chain containing at least 3 and at most 10 carbon atoms. Examples of alkyl as used herein include, but are not limited to methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl and i-propyl. The term "n-alkyl" refers specifically to an un-branched hydrocarbon chain.

25

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a hydrocarbon ring containing between 3 and 6 carbon atoms, comprising no heteroatoms or conjugated double bonds. Examples of cycloalkyl as used herein include, but are not limited to cyclopropyl and cyclohexyl.

30

As used herein, the term "alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain containing the specified number of carbon atoms which contains one or more double bonds.

35

As used herein, where a group is referred to as being "substituted" with another group or having "one or more substitutions" unless a particular position for such a substitution is specified it is to be understood that a substitution may be present at any position in the group.

40

As used herein, the term "physiologically functional derivative" refers to any pharmaceutically acceptable derivative of a compound of the present invention, for example an amide thereof, and includes any pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I), and any pharmaceutically acceptable solvate of a compound of formula (I) which, upon administration to a mammal, such as a human, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolite or residue thereof. It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of formula (I) may be modified to provide physiologically functional derivatives thereof at any of the functional groups in the compounds, and that the compounds of formula (I) may be so modified at more than one position.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" used in relation to an ingredient (active ingredient or excipient) which may be included in a pharmaceutical formulation for administration to a patient, refers to that ingredient being acceptable in the sense of being compatible with any other ingredients present in the pharmaceutical formulation and not being deleterious to the recipient thereof.

As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I), a salt thereof or a physiologically functional derivative thereof) and a solvent. Such solvents for the purposes of the present invention may not interfere with the biological activity of the solute. The solvent used may be a pharmaceutically acceptable solvent. Examples of suitable pharmaceutically acceptable solvents include water, ethanol and acetic acid. An example of a solvent that may be used is water, in which case the solvate may be referred to as a hydrate of the solute in question.

It will be appreciated that, for pharmaceutical use, the "salt or solvate" referred to above will be a pharmaceutically acceptable salt or solvate. However, other salts or solvates may find use, for example, in the preparation of a compound of formula (I) or in the preparation of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Pharmaceutically acceptable salts include those described by Berge, Bighley and Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Suitable pharmaceutically acceptable salts include alkali metal salts formed from the addition of alkali metal bases such as alkali metal hydroxides. Examples of suitable alkali metal salts are sodium salt or potassium salt. Other suitable pharmaceutically acceptable salts include alkaline earth metal salts such as calcium salt or magnesium salt, ammonium salts; or salts with organic bases such as ethanolamine, triethanolamine, ethylene diamine, triethylamine, choline and meglumine; or salts with amino acids such as arginine, lysine and histidine.

Compounds of formula (I) are of potential therapeutic benefit in the treatment and amelioration of the symptoms of many diseases of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis,

15

arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity. As such, the compounds may also find favour as therapeutics for coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease and stroke.

5

Furthermore, it is also believed that the HM74 and HM74A receptors are involved in inflammation. Inflammation represents a group of vascular, cellular and neurological responses to trauma. Inflammation can be characterised as the movement of inflammatory cells such as monocytes, neutrophils and granulocytes into the tissues. This is usually associated with reduced endothelial barrier function and oedema into the tissues. Inflammation with regards to disease typically is referred to as chronic inflammation and can last up to a lifetime. Such chronic inflammation may manifest itself through disease symptoms. The aim of anti-inflammatory therapy is therefore to reduce this chronic inflammation and allow for the physiological process of healing and tissue repair to progress.

15

Examples of inflammatory diseases or conditions for which the compounds of the present invention may demonstrate utility include those of the joint, particularly arthritis (e.g. rheumatoid arthritis, osteoarthritis, prosthetic joint failure), or the gastrointestinal tract (e.g. ulcerative colitis, Crohn's disease, and other inflammatory bowel and gastrointestinal diseases, gastritis and mucosal inflammation resulting from infection, the enteropathy provoked by non-steroidal anti-inflammatory drugs), of the lung (e.g. adult respiratory distress syndrome, asthma, cystic fibrosis, or chronic obstructive pulmonary disease), of the heart (e.g. myocarditis), of nervous tissue (e.g. multiple sclerosis), of the pancreas, (e.g. inflammation associated with diabetes mellitus and complications thereof, of the kidney (e.g. glomerulonephritis), of the skin (e.g. dermatitis, psoriasis, eczema, urticaria, burn injury), of the eye (e.g. glaucoma) as well as of transplanted organs (e.g. rejection) and multi-organ diseases (e.g. systemic lupus erythematosus, sepsis) and inflammatory sequelae of viral or bacterial infections and inflammatory conditions associated with atherosclerosis and following hypoxic or ischaemic insults (with or without reperfusion), for example in the brain or in ischaemic heart disease.

25

In particular, the compounds of this invention are useful in the treatment and prevention of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases or conditions including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypertriglyceridaemia, and mixed dyslipidaemia.

35

Nicotinic acid has a significant side effect profile, possibly because it is dosed at high level (gram quantities daily). The most common side effect is an intense cutaneous flushing. In certain embodiments of the present invention the compounds may exhibit reduced side effects compared to nicotinic acid. HM74A has been identified as a high affinity receptor for nicotinic acid whilst HM74 is a lower affinity receptor. The compounds of the present invention may find use as selective HM74A agonists or partial agonists; in which case they will show greater affinity for HM74A than for HM74.

40

The potential for compounds of formula (I) to activate HM74A may be demonstrated, for example, using the following enzyme and in vitro whole cell assays:

5

In-vitro testing

For transient transfections, HEK293T cells (HEK293 cells stably expressing the SV40 large T-antigen) were maintained in DMEM containing 10% foetal calf serum and 2mM glutamine. Cells were seeded in 90mm culture dishes and grown to 60-80% confluence (18-24h) prior to transfection. Human HM74A (GenBank™ accession number AY148884) was subcloned in to a mammalian expression vector (pcDNA3; Invitrogen) and transfected using Lipofectamine reagent. For transfection, 9µg of DNA was mixed with 30µl Lipofectamine in 0.8ml of Opti-MEM (Life Technologies Inc.) and was incubated at room temperature for 30min prior to the addition of 1.6ml of Opti-MEM. Cells were exposed to the Lipofectamine/DNA mixture for 5h and 6ml of 20% (v/v) foetal calf serum in DMEM was then added. Cells were harvested 48h after transfection. Pertussis toxin treatment was carried out by supplementation into media at 50ngml⁻¹ for 16h. All transient transfection studies involved co-transfection of receptor together with the G_q G protein, G_{q1α}.

20

For generation of stable cell lines the above method was used to transfect CHO-K1 cells seeded in six well dishes grown to 30% confluence. These cells were maintained in DMEM F-12 HAM media containing 10% foetal calf serum and 2mM glutamine. 48h post-transfection the media was supplemented with 400µg/ml Geneticin (G418, Gibco) for selection of antibiotic resistant cells. Clonal CHO-K1 cell lines stably expressing HM74A were confirmed by [³⁵S]-GTPγS binding measurements, following the addition of nicotinic acid.

25

P2 membrane preparation - Plasma membrane-containing P2 particulate fractions were prepared from cell pastes frozen at -80°C after harvest. All procedures were carried out at 4°C. Cell pellets were resuspended in 1 ml of 10mM Tris-HCl and 0.1mM EDTA, pH 7.5 (buffer A) and by homogenisation for 20s with a Ultra Turrax followed by passage (5 times) through a 25-gauge needle. Cell lysates were centrifuged at 1,000g for 10 min in a microcentrifuge to pellet the nuclei and unbroken cells and P2 particulate fractions were recovered by microcentrifugation at 18,000g for 30min. P2 particulate fractions were resuspended in buffer A and stored at -80°C until required.

35

[³⁵S]-GTPγS binding - assays were performed at room temperature in 384-well format based on methods described previously, (Wisland, T. and Jakobs, K.H. (1994) *Methods Enzymol.* 237, 3-13). Briefly, the dilution of standard or test compounds were prepared and added to a 384-well plate in a volume of 10µl. Membranes (HM74A or HM74) were diluted in assay buffer (20mM HEPES, 100mM NaCl, 10mM MgCl₂, pH7.4) supplemented with saponin

40

17

- (80µg/ml), Leadseeker WGA beads (Amersham; 250µg/well) and 10µM GDP, so that the 20µl volume added to each well contains 5µg of membranes. [³⁵S]-GTPγS (1170 Ci/mmol, Amersham) was diluted (1:1500) in assay buffer and 20µl added to each well. Following the addition of the radioligand, the plates were sealed, pulse spun and incubated for 4 hours at room temperature. At the end of the incubation period the plates were read on a Leadseeker machine (VIEWLUX PLUS; Perkin-Elmer) to determine the levels of specific binding.

In-vivo testing

- HM74A agonists were tested in male Spague-Dawley rats (200-250g) which had been fasted for at least 12 hours prior to the study. The compounds were dosed intravenously (5ml/kg) or by oral gavage (10ml/kg). Blood samples (0.3ml tail vein bleed) were taken pre-dose and at three times post-dose (times ranging from 15 minutes to 8 hours post-dose). Each blood sample was transferred to a heparin tube (Becton Dickinson Microtainer, PST LH) and centrifuged (10,000g for 5 minutes) to produce a plasma sample. The plasma samples were assayed for levels of non-esterified fatty acids (NEFA) using a commercially available kit (Randox). Inhibition of plasma NEFA levels, relative to pre-dose levels, was used as a surrogate for HM74A agonist activity.
- In order to determine whether HM74A compounds exhibited the flushing response associated with nicotinic acid they were dosed to anaesthetised guinea-pigs. Male Dunkin Hartley guinea pigs (300-800g) were fasted for 12 hours prior to being anaesthetised with a mixture of Ketamine hydrochloride (Vetalar, 40mg/kg i.m.), Xylazine (Rompun, 8mg/kg i.m.) and sodium pentobarbitone (Sagatal, 30mg/kg i.p.). Following anaesthesia a tracheostomy was performed and the animals were mechanically ventilated with room air (10-12mL/kg, 60 breaths/min). A jugular vein, and a carotid artery, were cannulated for intravenous administration of test compound and collection of blood respectively. An infra-red temperature probe (Extech Instruments) was placed 3-5mm from the tip of the left ear. Temperature measurements were recorded every minute from 5 minutes prior to test compound and up to 40 minutes post-administration of test compound. Data was automatically collected on a Pison computer before being transferred for data analysis within an Excel spreadsheet. Prior to, and at frequent time points after, compound administration, blood samples (0.3ml) were taken via the carotid arterial cannula and transferred to Microtainer (BD) tubes containing lithium heparin. The samples were mixed thoroughly on a blood roller and then stored on ice prior to centrifugation at 1200g for 5 minutes.
- Nicotinic acid (10mg/kg i.v.) produced a mean ($\pm$ s.e.m.) increase in ear temperature equivalent to 10.42 ± 1.44 (area under curve; arbitrary units; n=6). By comparison, the compound of Example 30 (10mg/kg i.v.) produced a mean ($\pm$ s.e.m.) increase in ear temperature equivalent to 1.52 ± 0.39 (area under curve; arbitrary units; n=6), a reduction of 85%.

Compounds according to Formula (I) have been synthesised (see synthetic examples below) and tested in one or more of the assays discussed above. All of the exemplified compounds have a pEC₅₀ of 4.9 (+/- 0.3 log unit) or greater and an efficacy of 30% or greater. Some particular compounds are exemplified below.

5

General purification and analytical methods:

The mass spectra (MS) were recorded on a Fisons VG Platform mass spectrometer using electrospray positive ionisation [(ES+ve to give MH⁺ and M(NH₄)⁺ molecular ions] or electrospray negative ionisation [(ES-ve to give (M-H)⁻ molecular ion] modes.

10

¹H NMR spectra were recorded using a Bruker DPX 400MHz spectrometer using tetramethylsilane as the external standard.

15 BiotageTM chromatography refers to purification carried out using equipment sold by Dyax Corporation (either the Flash 40I or Flash 150I) and cartridges pre-packed with KPSiI.

Mass directed autoprep refers to methods where the material was purified by high performance liquid chromatography on a HPLCABZ+ 5µm column (5cm x 10mm i.d.) with 0.1% HCO₂H in water and 95% MeCN, 5% water (0.5% HCO₂H) utilising the following gradient elution conditions: 0-1.0 minutes 5%B, 1.0-8.0 minutes 5→30%B, 8.0-8.9 minutes 30%B, 8.9-9.0 minutes 30→95%B, 9.0-9.9 minutes 95%B, 9.9-10 minutes 95→0%B at a flow rate of 8ml minutes⁻¹ (System 2). The Gilson 202-fraction collector was triggered by a VG Platform Mass Spectrometer on detecting the mass of interest.

25

Preparative h.p.l.c. refers to methods where the material was purified by high performance liquid chromatography on a HPLCABZ+ 5µm column (10cm x 21.2mm i.d.) with 0.1% HCO₂H in water (A) and MeCN (0.5% HCO₂H) (B) utilising the generic gradient elution conditions expressed as "x to y" gradient with a gradient system as follows: 0-1.45minutes x%B, 1.45-20 minutes x→y%B, 20-24 minutes y→95%B, 24-30 minutes 95%B, 32-34 minutes 95→x%B at a flow rate of 8ml minutes⁻¹. The Gilson 233 fraction collector was triggered by UV (254nm).

30

35 SPE (solid phase extraction) refers to the use of cartridges sold by International Sorbent Technology Ltd.

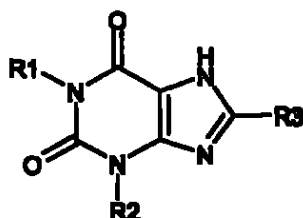
Strata PhenyI SPE refers to the use of cartridges sold by Phenomenex. The compound was loaded onto a cartridge previously conditioned with MeCN and equilibrated with 5% MeCN in water. The compound was eluted with 0.1% HCO₂H in water and MeCN (0.5% HCO₂H) in a suitable gradient on a Combiflash Optix 10.

40

As indicated above, compounds of Formula (I) may find use in human or veterinary medicine, in particular as activators of HM74A, in the management of dyslipidaemia and hyperlipoproteinaemia.

- 5 Thus, there is provided as a further aspect of the present invention a compound of formula (I) or a physiologically functional derivative thereof, for use in human or veterinary medicine, particularly in the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and
- 10 hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity. As such, the compounds are also provided for use in the treatment of coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease and stroke.
- 15 There is provided as a further aspect of the present invention a compound of formula (I) or a physiologically functional derivative thereof, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and
- 20 hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity. As such, the compounds are also provided for use in the treatment of coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease and stroke.
- 25 It will be appreciated that references herein to treatment extend to prophylaxis, prevention of recurrence and suppression of symptoms as well as the treatment of established conditions.

According to another aspect of the invention, there is provided the use of a compound of formula (II)



- 30 and physiologically functional derivative thereof, wherein:

R¹ is selected from: hydrogen and C₁₋₄ alkyl which may be optionally substituted with one or more groups selected from CN and CF₃;

R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-10} alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl;
and R^3 is selected from halogen and CN;

5

In the manufacture of a medicament for the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia. In particular, the use is provided of a compound of Formula (II) in the manufacture of a medicament for the treatment of diabetic dyslipidaemia or mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity, coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, stroke and cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia.

10

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of formula (II) for use in the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia. In particular, the use is provided of a compound of Formula (II) in the manufacture of a medicament for the treatment of diabetic dyslipidaemia or mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity, coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, stroke and cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia.

15

20

In particular embodiments, R^1 is selected from: hydrogen, C_{1-4} alkyl, CH_2CN and $(CH_2)_3CF_3$. In more particular embodiments R^1 is selected from: hydrogen and methyl.

25

In certain embodiments R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-10} alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl. Particularly, R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-8} alkyl with one or more CN substitutions, C_{1-10} alkyl with one or more fluorine substitutions, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl. More particularly R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl; $(CH_2)_{1-8}CN$; C_{2-8} alkyl with one or more fluorine substitutions; C_6 alkenyl; and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl. Most particularly R^2 is selected from C_{4-8} unsubstituted n-alkyl, for example pentyl; $(CH_2)_{1-8}CN$, for example, $(CH_2)_3CN$ or $(CH_2)_8CN$; C_{2-4} alkyl with one or more fluorine substitutions, in particular where the terminal carbon is fully saturated with fluorine, for example $(CH_2)_{2-4}CF_3$; and C_6 alkenyl, in particular, where there is only one double bond, for example where the double bond is located between the fourth and fifth carbons (terminal alkenyl).

30

35

In particular embodiments, R^3 represents halogen. More particularly, R^3 is selected from chlorine and bromine. Most particularly, R^3 represents chlorine.

40

Particular compounds for use in the treatment of, or in the manufacture of a medicament for the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia include:

- 5 (8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile,
3-Butyl-8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Bromo-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 10 8-Chloro-3-(3,3,3-trifluoropropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-1-propyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
3-Butyl-8-chloro-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
(3-Butyl-8-chloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile,
8-Chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 15 8-Chloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
4-(8-Chloro-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile,
8-Chloro-1-ethyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile,
8-Chloro-3-propyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 20 8-Chloro-3-(3-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
3-Butyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile,
8-Chloro-3-(4-penten-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 25 8-Chloro-3-hexyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
4-(8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile,
8-Chloro-3-hexyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
3-Butyl-8-chloro-1-ethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
[8-Chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl]acetonitrile,
- 30 (8-Chloro-2,6-dioxo-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile,
8-Chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
2,2'-(8-Chloro-2,6-dioxo-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile,
8-Chloro-1-methyl-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 35 8-Chloro-3-(2-cyclohexylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
1,3-Dibutyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile,
1,3-Dibutyl-8-iodo-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-(4-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-(6-methylheptyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
- 40 8-Chloro-3-octyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-decyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
8-Chloro-3-(cyclohexylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,

- (+/-)-8-Chloro-3-(3-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(2-cyclopentylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(cyclopropylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 (+/-)-8-Chloro-3-(2-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 5 (+/-)-8-Chloro-3-(2-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(cyclobutylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(cyclopentylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(3-cyclopropylpropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(2-cyclobutylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 10 8-Chloro-3-(4-fluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(3-fluoropropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-Chloro-3-(5-fluoropentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 4-(8-Chloro-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile,
 3-(3-Buten-1-yl)-8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 15 6-(8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)-2,2-dimethylhexanenitrile,
 8-Chloro-3-(6-fluorohexyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,
 8-chloro-3-ethyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione.
- 20 It is to be understood that this aspect of the present invention includes any combination of particular embodiments and covers all combinations of particular substituents described herein above for compounds of Formula (II).
- 25 Additionally, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or a physiologically functional derivative thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of inflammatory diseases or conditions of the joint, particularly arthritis (e.g. rheumatoid arthritis, osteoarthritis, prosthetic joint failure), or of the gastrointestinal tract (e.g. ulcerative colitis, Crohn's disease, and other inflammatory bowel and gastrointestinal diseases, gastritis and mucosal inflammation resulting from infection, the enteropathy provoked by non-steroidal anti-inflammatory drugs), of the lung (e.g. adult respiratory distress syndrome, asthma, cystic fibrosis, or chronic obstructive pulmonary disease), of the heart (e.g. myocarditis), of nervous tissue (e.g. multiple sclerosis), of the pancreas, (e.g. inflammation associated with diabetes mellitus and complications thereof, of the kidney (e.g. glomerulonephritis), of the skin (e.g. dermatitis, psoriasis, eczema, urticaria, burn injury), of the eye (e.g. glaucoma) as well as of transplanted organs (e.g. rejection) and multi-organ diseases (e.g. systemic lupus erythematosus, sepsis) and inflammatory sequelae of viral or bacterial infections and inflammatory conditions associated with atherosclerosis and following hypoxic or ischaemic insults (with or without reperfusion), for example in the brain or in ischaemic heart disease.
- 30
- 35
- 40 In a further or alternative aspect there is provided a method for the treatment of a human or animal subject with a condition where under-activation of the HM74A receptor contributes to

the condition or where activation of the receptor will be beneficial, which method comprises administering to said human or animal subject an effective amount of a compound of formula (I) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof.

- 5 Again, it is to be understood that this aspect of the present invention includes any combination of particular embodiments and covers all combinations of particular substituents described herein above for compounds of Formula (I).

- 10 More particularly, the present invention provides a method for the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity, which method comprises administering to said human or animal subject an effective
15 amount of a compound of formula (I) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof. As such, these compounds may also find favour in methods for the treatment of coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease and stroke, which methods comprise administering to said human or animal subject an effective amount of a compound of formula (I).

- 20 The amount of a HM74A modulator which is required to achieve the desired biological effect will, of course, depend on a number of factors, for example, the mode of administration and the precise clinical condition of the recipient. In general, the daily dose will be in the range of 0.1mg - 1g/kg, typically 0.1 - 100mg/kg. An intravenous dose may, for example, be in the
25 range of 0.01mg to 0.1g/kg, typically 0.01mg to 10mg/kg, which may conveniently be administered as an infusion of from 0.1µg to 1mg, per minute. Infusion fluids suitable for this purpose may contain, for example, from 0.01µg to 0.1mg, per millilitre. Unit doses may contain, for example, from 0.01µg to 1g of a HM74A modulator. Thus ampoules for injection may contain, for example, from 0.01µg to 0.1g and orally administrable unit dose
30 formulations, such as tablets or capsules, may contain, for example, from 0.1mg to 1g. No toxicological effects are indicated/expected when a compound of the invention is administered in the above mentioned dosage range.

- 35 A compound of the present invention may be employed as the compound *per se* in the treatment of a disease where under-activation of the HM74A receptor contributes to the disease or where activation of the receptor will be beneficial, an example of this is where a compound of the present invention is presented with an acceptable carrier in the form of a pharmaceutical formulation. The carrier must, of course, be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and must not be deleterious to
40 the recipient. The carrier may be a solid or a liquid, or both, and may be formulated with the HM74A modulator as a unit-dose formulation, for example, a tablet, which may contain from 0.05% to 95% by weight of the HM74A modulator.

The formulations include those suitable for oral, rectal, topical, buccal (e.g. sub-lingual) and parenteral (e.g. subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration.

- 5 There is also provided according to the invention a process for preparation of such a pharmaceutical composition which comprises mixing the ingredients.

Formulations suitable for oral administration may be presented in discrete units, such as capsules, cachets, lozenges or tablets, each containing a predetermined amount of a
10 HM74A modulator; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately admixing the active HM74A modulator with a liquid or finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product. For example, a tablet may be prepared by compressing or moulding a powder or
15 granules of the HM74A modulator optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing, in a suitable machine, the compound in a free-flowing form, such as a powder or granules optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent and/or surface active/dispersing agent(s). Moulded tablets may be made by moulding, in a suitable machine, the powdered compound moistened with an inert liquid
20 diluent.

Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinyl pyrrolidone; fillers, for example, lactose, microcrystalline cellulose, sugar, maize-
25 starch, calcium phosphate or sorbitol; lubricants, for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica; disintegrants, for example, potato starch, croscarmellose sodium or sodium starch glycolate; or wetting agents such as sodium lauryl sulphate. The tablets may be coated according to methods well known in the art. Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions,
30 emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example, sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example, lecithin, sorbitan
35 mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; or preservatives, for example, methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and/or sweetening agents (e.g. mannitol) as appropriate.

40 Formulations suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a HM74A modulator in a flavoured base, usually sucrose and acacia or tragacanth, and

pastilles comprising the HM74A modulator in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

5 Formulations of the present invention suitable for parenteral administration conveniently comprise sterile aqueous preparations of an HM74A modulator, the formulation may be isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations could be administered intravenously, although administration may also be effected by means of subcutaneous, intramuscular, or intradermal injection. Such preparations may conveniently be prepared by admixing the HM74A modulator with water and rendering the resulting solution sterile and
10 isotonic with the blood. Injectable compositions according to the invention will generally contain from 0.1 to 5% w/w of the HM74A modulator.

Thus, formulations of the present invention suitable for parenteral administration comprising a compound according to the invention may be formulated for parenteral administration by
15 bolus injection or continuous infusion and may be presented in unit dose form, for instance as ampoules, vials, small volume infusions or pre-filled syringes, or in multi-dose containers with an added preservative. The compositions may take such forms as solutions, suspensions, or emulsions in aqueous or non-aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as anti-oxidants, buffers, antimicrobial agents and/or toxicity
20 adjusting agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile, pyrogen-free water, before use. The dry solid presentation may be prepared by filling a sterile powder aseptically into individual sterile containers or by filling a sterile solution aseptically into each container and freeze-drying.

25 Formulations suitable for rectal administration may be presented as unit-dose suppositories. These may be prepared by admixing a HM74A modulator with one or more conventional solid carriers, for example, cocoa butter or glycerides and then shaping the resulting mixture.

Formulations suitable for topical application to the skin may take the form of an ointment, cream, lotion, paste, gel, spray, aerosol, or oil. Carriers which may be used include
30 vaseline, lanolin, polyethylene glycols, alcohols, and combinations of two or more thereof. The HM74A modulator is generally present at a concentration of from 0.1 to 15% w/w of the composition, for example, from 0.5 to 2%.

35 By topical administration as used herein, we include administration by insufflation and inhalation. Examples of various types of preparation for topical administration include ointments, creams, lotions, powders, pessaries, sprays, aerosols, capsules or cartridges for use in an inhaler or insufflator or drops (e.g. eye or nose drops).

40 Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents and/or solvents. Such bases may thus, for example, include water and/or an oil such as liquid paraffin or a vegetable oil such

as arachis oil or castor oil or a solvent such as a polyethylene glycol. Thickening agents which may be used include soft paraffin, aluminium stearate, cetoatearyl alcohol, polyethylene glycols, microcrystalline wax and beeswax.

- 5 Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents, suspending agents or thickening agents.

- 10 Powders for external application may be formed with the aid of any suitable powder base, for example, talc, lactose or starch. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, solubilising agents or suspending agents.

- 15 Spray compositions may be formulated, for example, as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, with the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, 1,1,1,2-tetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas.

- 20 Capsules and cartridges for use in an inhaler or insufflator, of for example gelatin, may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

- 25 The pharmaceutical compositions according to the invention may also be used in combination with other therapeutic agents, for example in combination with other classes of dyslipidaemic drugs (e.g. statins, fibrates, bile-acid binding resins or nicotinic acid).

- 30 The compounds of the instant invention may be used in combination with one or more other therapeutic agents for example in combination with other classes of dyslipidaemic drugs e.g. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) or fibrates or bile acid binding resins or nicotinic acid. The invention thus provides, in a further aspect, the use of such a combination in the treatment of diseases where under-activation of the HM74A receptor contributes to the disease or where activation of the receptor will be beneficial and the use of a compound of formula (I) or (II) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof in the manufacture of a medicament for the combination therapy of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia such as diabetic dyslipidaemia and mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa or obesity.

10

When the compounds of the present invention are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

5 The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above optimally together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined
10 pharmaceutical formulations.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two components must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated separately they may be provided in
15 any convenient formulation, conveniently in such a manner as are known for such compounds in the art.

When in combination with a second therapeutic agent active against the same disease, the dose of each component may differ from that when the compound is used alone.
20 Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or (II) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof together with another therapeutically active agent.
25

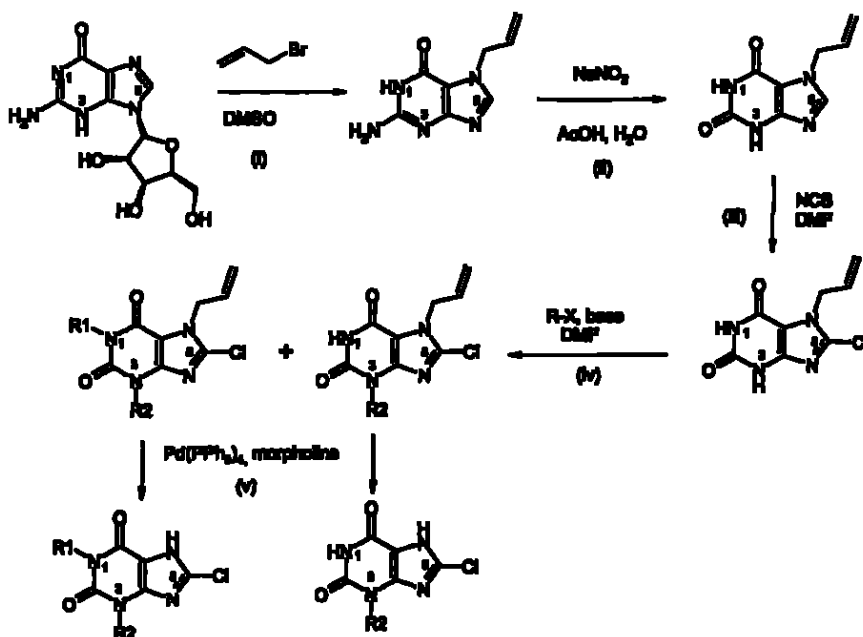
The combination referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier thereof represent a further aspect of the invention.
30

The compounds of the present invention have useful duration of action.

The compounds of the present invention and salts and solvates thereof may be prepared by the methodology described hereinafter, constituting a further aspect of this invention.
35

Process A:

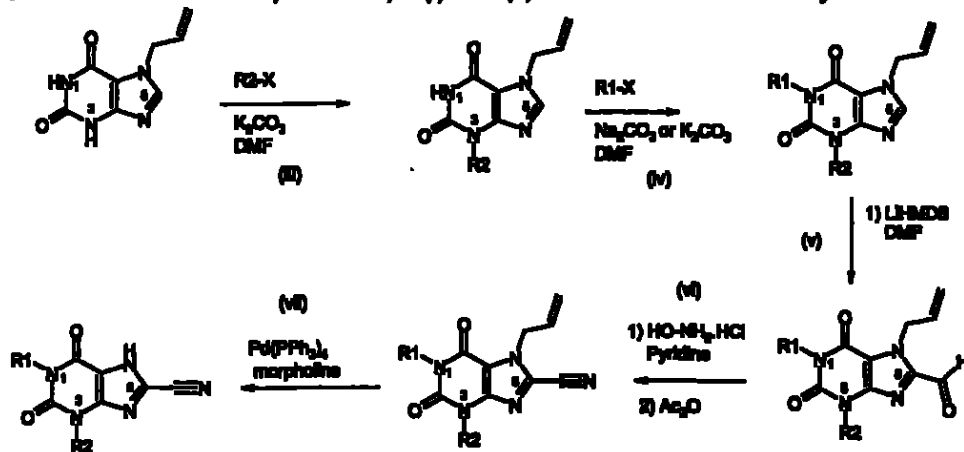
A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R¹ is H or is the same as R² and R³ is Cl, comprises:
40



- I) Alkylation of guanine with allyl bromide
 II) Diazotisation with sodium nitrite followed by hydrolysis to form the xanthine
 5 III) Chlorination
 IV) Alkylation at N3 and/or dialkylation at N1 and N3
 V) Palladium catalysed removal of the allyl group

10 **Process B:**

A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R^3 is CN comprises steps (I) and (II) of Process A followed by:

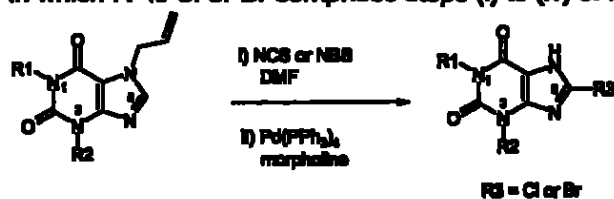


- 15 III) Alkylation at N3
 IV) Alkylation at N1
 V) Formation of aldehyde at C8 by lithiation with LiHMDS and DMF quench

- vi) Conversion of the aldehyde to the nitrile
- vii) Palladium catalysed removal of the allyl group

5 Process C:

A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R³ is Cl or Br comprises steps (i) to (iv) of Process B followed by:

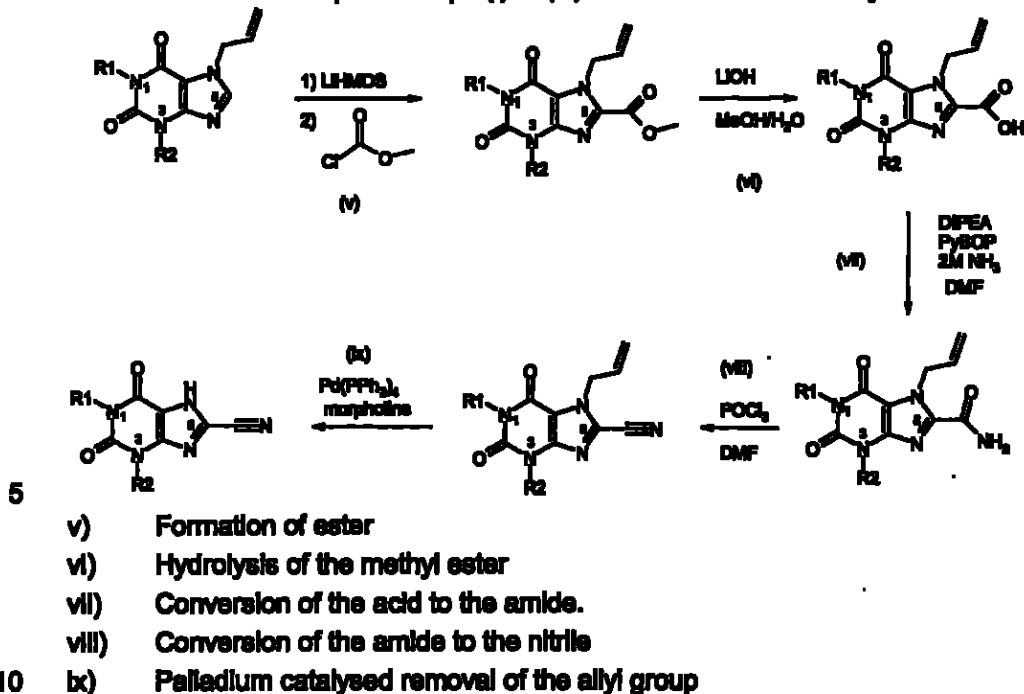


- 10 i) Halogenation at C8 using NCS or NBS
- ii) Palladium catalysed removal of the allyl group

30
3

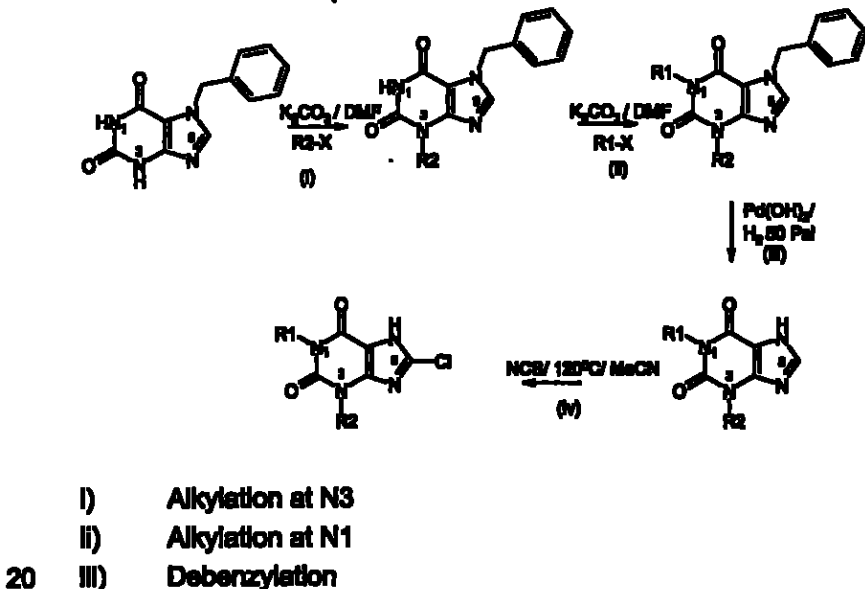
Process D:

A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R³ is CN comprises steps (I) to (iv) of Process B followed by:



Process E:

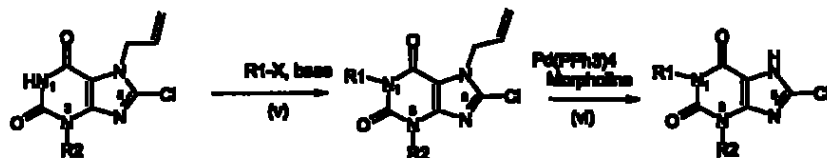
15 A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R³ is Cl comprises:



iv) Chlorination at C8

Process F:

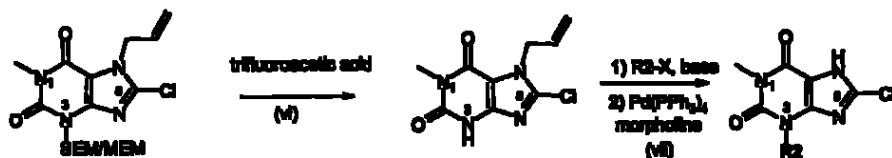
- 5 A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R^1 differs from R^2 and R^3 is Cl comprises steps (i) to (iv) of Process A followed by:



- v) Alkylation at N1
10 vi) Palladium catalysed removal of the allyl group

Process G:

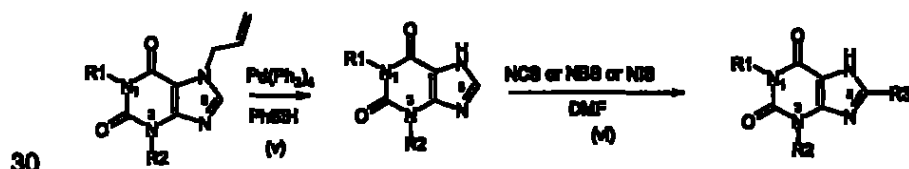
- 15 A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R^1 differs from R^2 and R^3 is Cl comprises steps (i) to (v) of Process F (where R^2 from process F is specifically SEM or MEM) followed by:



- 20 vi) Cleavage of MEM or SEM protecting group
vii) Alkylation of N3 followed by palladium catalysed removal of the allyl group

25 Process H:

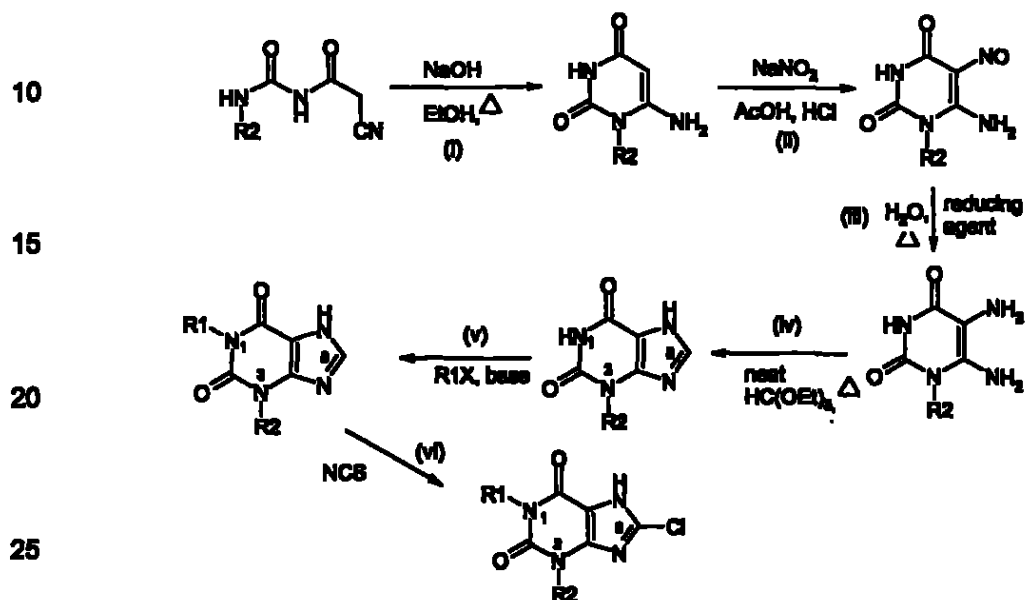
- A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R^3 is Cl, Br, I or F comprises steps (i) to (iv) of Process B followed by:



- 30 v) Palladium catalysed removal of allyl group
vi) Halogenation at C8 using NCS, NBS or NIS

Process I:

- 5 A process according to the invention for preparing a compound of formula (I) or formula (II) in which R^1 is H or alkyl, R^2 is alkyl and R^3 is Cl comprises:



- 30
- 35
- i) Pyrimidinone formation
 - ii) Nitrosation
 - iii) Reduction using $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ or a similar reducing agent
 - iv) Xanthine formation
 - v) Alkylation at N1 (optional)
 - vi) Halogenation at C8 using NCS

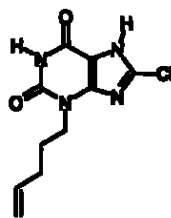
Where desired or necessary, as a final stage in any of the above synthetic processes, a resultant compound of formula (I) or (II) can be converted into a physiologically acceptable salt form or vice versa or converting one salt form into another physiologically acceptable salt form.

ABBREVIATIONS

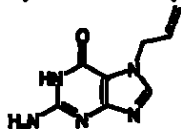
THF	Tetrahydrofuran
Ac	Acetyl
DCM	Dichloromethane
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulphonic acid
DMSO	Dimethylsulphoxide
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NIS	N-iodosuccinimide
DMF	Dimethylformamide
LiHMDS	Lithium hexamethyldisilylamide
DBAD	Dibenzylazodicarboxylate
DIPEA	Diisopropylethylamine
PyBOP	Benzotriazo-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
MEM	Methoxyethoxymethyl
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TFA	Trifluoroacetic acid
RT	room temperature
Δ	Heat

The following non-limiting examples illustrate the present invention:

5

Synthetic ExamplesExample 1: 8-Chloro-3-(4-penten-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

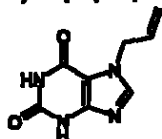
5

a) 2-amino-7-(2-propen-1-yl)-1,7-dihydro-6H-purin-8-one

10

A mixture of guanosine (20g, 0.071mol), allyl bromide (14.7ml, 0.169mol) and anhydrous DMSO (100ml) was stirred at rt, under nitrogen, for 18 hours. Concentrated HCl (50ml of 37%) was added in one portion and the mixture stirred for 45 minutes then poured into MeOH (800ml). The methanolic solution was neutralised with 2M NaOH(aq) solution and the resulting white precipitate collected by filtration. The white solid was dried under vacuum at 50°C for 18 hours to afford the title compound (16g crude, 110%). m/z 192.2[MH⁺].

15

b) 7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

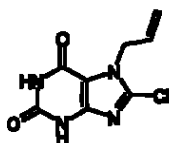
20

A mixture of 2-amino-7-(2-propen-1-yl)-1,7-dihydro-6H-purin-8-one (40g, 0.209mol) in AcOH (900ml) and water (100ml) was heated at 55°C. Sodium nitrite (57.74g, 0.837mol) in water (100ml) was added dropwise. Care; toxic fumes. After the addition was complete (approximately 25 minutes) the reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and then concentrated to approximately 1/3 of its original volume. Water (500ml) was added and the resulting precipitate collected by filtration. The residue was washed with water then dried at 50°C over P₂O₅ and under vacuum for 2 hours to give the title compound (17.20g).

25

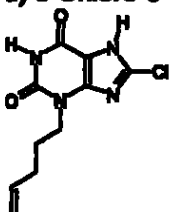
The aqueous fraction was concentrated and water added (100ml). Again the resulting solid was filtered and dried. This gave more of the title compound (2.31g). Combined product (19.52g, 49%). m/z 193.2[MH⁺].

c) 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



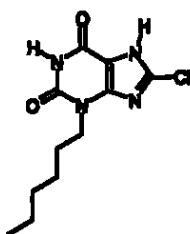
To a solution of 7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (10.52g, 54.7mmol) in anhydrous DMF (60ml) was added NCS (8.04g, 60.2mmol). The reaction mixture was left to stir under nitrogen at 20°C for 8 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give an amber oil. MeOH was added and left to stand for 18 hours. The resulting residue was filtered and dried under vacuum to give the title compound (7.69g, 62%). m/z 227.2[MH⁺].

d) 8-Chloro-3-(4-penten-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



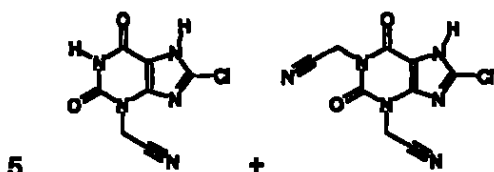
8-Chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.10g, 0.44mmol) was dissolved in DMF (1.5ml) containing sodium carbonate (0.12g, 0.49mmol) and 5-bromopentane (0.07g, 0.49mmol) and the mixture stirred for 18h. On completion of alkylation, morpholine (0.5ml) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (0.08g, 0.07mmol) were added and stirring continued for 3.5h. The reaction was diluted with ethyl acetate (10ml) washed sequentially with 2N hydrochloric acid (2x5ml) and brine (3x5ml) and the organic isolated, dried (MgSO₄) and concentrated. The crude product was suspended in methanol (2ml) and purified on an aminopropyl SPE (5g) eluting with methanol first then 5% acetic acid in methanol to elute the title compound which was isolated as a white solid after concentration (0.039g, 35%). NMR; (400MHz, d⁶-DMSO) 1.75 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J=7Hz), 4.95 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 11.1 (br s, 1H), one exchangeable proton not observed to δ_H 13; m/z 255[MH⁺]

Example 2: 8-Chloro-3-hexyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

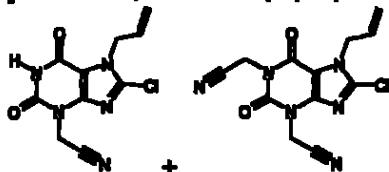


Prepared in similar fashion to Example 1 using hexyl iodide, to afford the title compound. NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.25 (br s, 6H), 1.8 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J=8Hz), 11.2 (br s, 1H), one exchangeable proton not observed to δ_H 13; m/z 271[MH⁺]

Examples 3 and 4: (8-chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile and 2,2'-(8-chloro-2,6-dioxo-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile



a) (8-chloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile and 2,2'-(8-chloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile



A solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.445g, 2.0mmol) in DMF (8ml) was treated with sodium carbonate (0.18g, 1.7mmol) and bromoacetonitrile (0.1ml, 1.4mmol). The stirred mixture was heated at 70°C for 3 hours then cooled to 50°C and treated with further bromoacetonitrile (0.08ml, 0.8 mmol). The mixture was maintained at 50°C for a further 2 hours and then cooled to ambient temperature and evaporated to dryness. The residue was treated with 1M aqueous hydrochloric acid (20ml) and extracted with ethyl acetate (2x50ml). The organic fractions were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane (2ml), after 20 minutes, the resulting precipitated solid (unreacted 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione was filtered off and washed with further dichloromethane). The filtrate was concentrated *in vacuo* and subjected to flash chromatography using ethyl acetate/cyclohexane as eluant in a gradient elution from 1:3 to 4:1. To afford the two title compounds:

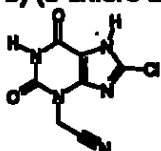
(8-chloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile

White solid (0.084g, 16%); *m/z* 286 [M⁺].

2,2'-(8-chloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile

White solid (0.195g, 32%); *m/z* 305 [M⁺].

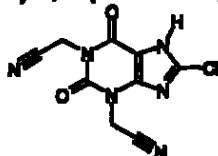
b) (8-chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile



A solution of (8-chloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile (0.084g, 0.32mmol) in THF (5ml) was degassed by the successive application of vacuum and nitrogen pressure to the reaction mixture. The solution was subsequently treated with morpholine (0.3ml, 3.4mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)

(0.03g, 0.03mmol). After 2 hours, the mixture was treated with 2M aqueous hydrochloric acid (3ml) and chloroform (5ml). The mixture was separated and the organic phase evaporated. The product was purified from the residue using mass-directed HPLC, to afford the title compound as a white solid (0.018g, 25%). NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 4.95 (s, 2H), 11.49 (s, 1H), 14.63 (br. s, 1H); m/z 226 [MH^+].

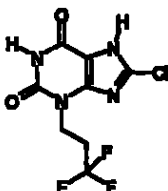
c) 2,2'-(8-chloro-2,6-dioxo-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile



The title compound was prepared from 2,2'-(8-chloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-1,3(2H)-diyl)diacetonitrile using the conditions described for the synthesis of (8-chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitrile.

To afford the title compound as a white solid 0.06g (4%); NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 4.88 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), NH not observed to δ_H 14; m/z 282 [MNH_4^+].

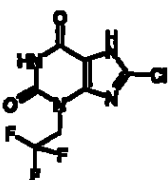
Example 5: 8-chloro-3-(3,3,3-trifluoropropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



Prepared in similar fashion to Example 3 using 3-bromo-1,1,1-trifluoropropane as alkylating agent to afford title compound.

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 2.64-2.76 (m, 2H), 4.12 (t, 2H, $J=7$ Hz), 11.30 (s, 1H), 14.46 (br. s, 1H); m/z 283 [MH^+]

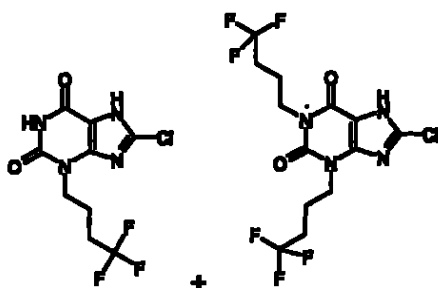
Example 6: 8-chloro-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



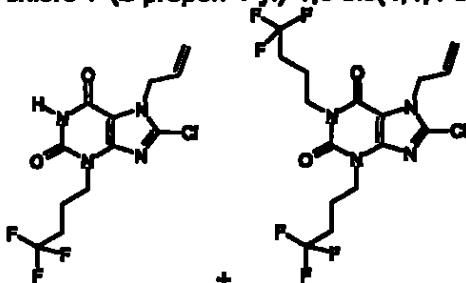
Prepared in similar fashion to Example 3 using 2-bromo-1,1,1-trifluoroethane as the alkylating agent and sodium bicarbonate as base to afford title compound.

δ_H (400MHz, d^4 -MeOD) 4.88 (q, 2H, $J=8.5$ Hz); m/z 287.1 [$M-H$]

Example 7 and 8: 8-chloro-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione and 8-chloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



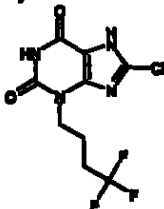
a) 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione and 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



- 5 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (1.5g, 6.64 mmol), sodium carbonate (844mg, 7.9 mmol) and 4-bromo-1,1,1-trifluorobutane (1.39g, 7.3 mmol) were stirred in dimethylformamide (25ml, dry) for seven days. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated and washed with hydrochloric acid (2N), brine, dried (MgSO₄) and then evaporated to dryness. The crude product was triturated with ether and the solid collected by filtration to afford 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione as a white solid (1.23g, 57%). m/z 337 [M⁺].
- 10

- The reduced filtrate was chromatographed on silica, SPE column (20g). Elution with cyclohexane:ethylacetate (10:1 to 2:1) afforded 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione as a syrup (480mg, 18%). m/z 447 [M⁺].
- 15

b) 8-chloro-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

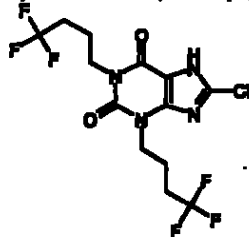


- 20 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (84mg, 0.25 mmol) and morpholine (220ul, 2.5mmol) were degassed with nitrogen in tetrahydrofuran (3ml) and then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (29mg, 0.025 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The white precipitate was collected by filtration and washed with tetrahydrofuran and ether to afford the morpholine

salt of the title compound (59mg). This was treated with 2N HCl and methanol and the solvents evaporated to dryness before re-dissolving in DMSO / MeOH and purifying by preparative HPLC using a 10 to 40% gradient to give the title compound (11mg, 14.9%). NMR δ_H (400MHz, d^4 -MeOD) 1.92-2.03 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 2H), 4.06 (t, 2H, J=7Hz); m/z 297 [MH⁺].

5

c) 8-chloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

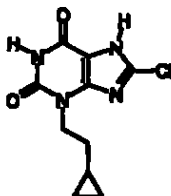


8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

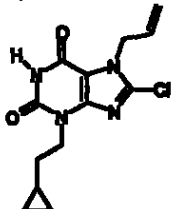
- 10 (478mg, 1.1 mmol) and morpholine (937ul, 11mmol) were degassed with nitrogen in tetrahydrofuran (10ml) and then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (123mg, 0.11 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane and hydrochloric acid 2N. The organic phase was separated and reduced to give the crude product. This was purified by
- 15 aminopropyl SPE (5g) followed by re-crystallisation from acetonitrile to afford the title compound (75.5mg, 16.9%). NMR. δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.98-2.13 (m, 4H), 2.15-2.29 (m, 4H), 4.15-4.23 (m, 4H), 12.94 (br. s, 1H); m/z 407 [MH⁺].

Example 8: 8-chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

20



a) 8-chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

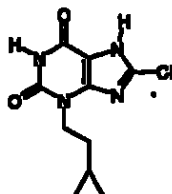


- 25 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione(1.5g, 8.64 mmol), sodium carbonate (844mg, 7.9 mmol) and 2-cyclopropylethyl methanesulfonate (1.19g, 7.3 mmol) were stirred in dimethylformamide (25ml, dry) for two days at 80°C. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated and

48

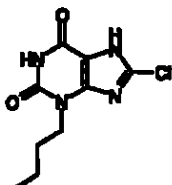
washed with hydrochloric acid (2N), brine, dried (MgSO₄) and then evaporated to dryness. The crude product was triturated with ether and the solid collected by filtration to afford the title compound as a white solid (0.96g, 49%). *m/z* 295 [MH⁺].

5 b) 8-chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

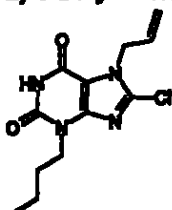


8-chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (74mg, 0.25 mmol) and morpholine (220ul, 2.5mmol) were degassed with nitrogen in tetrahydrofuran (3ml) and then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (29mg, 0.025 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The white precipitate was collected by filtration and washed with tetrahydrofuran and ether to afford the morpholine salt of the title compound (52mg). This was treated with 2N HCl and methanol and the solvents evaporated to dryness before re-dissolving in DMSO / MeOH and purifying by preparative HPLC using a 10 to 40% gradient to give the title compound (22mg, 34.6%). NMR δ_H (400MHz, d⁴-MeOD) 0.00-0.05 (m, 2H), 0.37-0.43 (m, 2H), 0.67-0.77 (m, 1H), 1.61 (q, 2H, J=7Hz), 4.06-4.11 (m, 2H); *m/z* 255 [MH⁺].

20 Example 10: 3-butyl-8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione



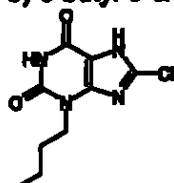
a) 3-butyl-8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione



25 To a solution of 3-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (3.34g, 13.4mmol) in anhydrous DMF (19ml) was added NCS (1.97g, 14.8mmol) and left to stir at rt under nitrogen for 22 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* to give a yellow solid which was filtered and washed with methanol. The filtrate was concentrated and the process repeated. On the final wash the filtrate was purified by SPE (Si, 20g) cartridge eluting with

1:1; EtOAc:cyclohexane. The combined solids were dried under vacuum to afford the title compound (2.42g, 84%); m/z 283.3 $[MH^+]$

b) 3-butyl-8-chloro-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione



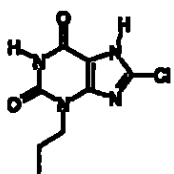
5

A solution of 3-butyl-8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (100mg, 0.35mmol) in anhydrous THF (4ml) and anhydrous DMSO (0.4ml) was treated with $Pd(PPh_3)_4$ (61mg, 0.053mmol). The mixture was degassed under gentle vacuum, morpholine (308uL, 3.5mmol) was added, and left to stir at rt under nitrogen for 4 hours. The yellow solution was partitioned between 2M HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. The residue was taken up in MeOH and passed down an amino-propyl SPE (5g), eluting with MeOH followed by 5%AcOH/MeOH. The product fractions were combined and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an off white solid (30mg, 35%). NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0.89 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, $J=7$ Hz), 11.17 (s, 1H), 14.37 (br.s, 1H); m/z 243.3 $[MH^+]$.

10

15

Example 11: 8-Chloro-3-propyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

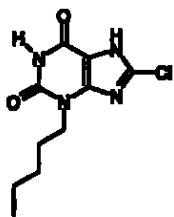


20

3-Propyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (J.Med.Chem, 1993, 36 (10), 1380-8)(0.3g, 1.5mmol) and *N*-chlorosuccinimide (0.21g, 1.5mmol) were dissolved in DMF (5ml) and the solution stirred for 5h. The solution was concentrated and the solid residues washed with methanol and filtered to provide the product as a white solid (0.148g, 42%). NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0.85 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.65 (m, 2H), 3.8 (t, 2H, $J=7$ Hz), 11.2 (s, 1H), one exchangeable not observed to δ_H 13; m/z 229 $[MH^+]$

25

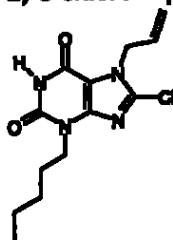
Example 12: 8-chloro-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione



30

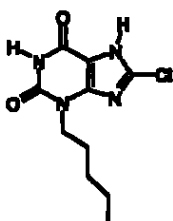
42

a) 8-chloro-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



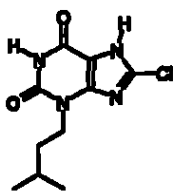
- To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.44mmol) in anhydrous DMF (3ml) was added sodium carbonate (0.051g, 0.484mmol). After 10 minutes stirring at room temperature pentyl iodide (0.063ml, 0.484mmol) was added and stirring continued under nitrogen at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water (25ml) and extracted with EtOAc (2x25ml). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) filtered and evaporated. Purification by SPE (Si, 5g) eluting with 4:1 EtOAc/cyclohexane afforded the title compound as a white solid (98mg, 74%); m/z 297.2[MH⁺].

b) 8-chloro-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

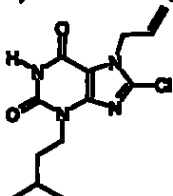


- A flask containing tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) (56mg, 0.049mmol) was flushed with nitrogen, before a solution of 8-chloro-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (98mg, 0.323mmol) in anhydrous THF (1.5ml) was added, followed by DMSO (0.1ml) and morpholine (0.28ml, 0.049mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 72 hours. The reaction mixture was dissolved in EtOAc (25 ml) and washed with 2M HCl aq. (25ml). The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by amino propyl SPE (2g) loading and washing with methanol and then eluting the product with 5% acetic acid in methanol. Evaporation of fractions containing product afforded the title compound as a white solid (27mg, 33%). NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.20-1.34 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 3.64 (t, 2H, J=7Hz), 11.19 (s, 1H), 14.38 (br. s, 1H); m/z 257.2[MH⁺].

Example 13: 8-chloro-3-(3-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

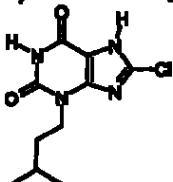


a) 8-chloro-3-(3-methylbutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



- 5 A solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (1.5g, 8.8mmol) in DMF (40ml) was treated with sodium carbonate (0.9g, 8.5mmol) and 1-bromo-3-methylbutane (1.04g, 8.9mmol). The stirred mixture was heated at 50°C for 18 hours then cooled and evaporated to dryness. The residue was treated with water (60ml) and extracted with ethyl acetate (3x80ml). The organic fractions were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was triturated with a mixture of diethyl ether and cyclohexane to reveal the product as a white solid which was filtered off and dried. This gave the title compound as a white solid m/z 297 $[MH^+]$.

b) 8-chloro-3-(3-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

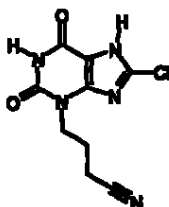


- 15 A solution of 8-chloro-3-(3-methylbutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.074g, 0.25mmol) in THF (2ml) was treated with morpholine (0.035ml, 4.0mmol) and the mixture degassed by the repeated alternate application of vacuum and nitrogen to the reaction vessel. The mixture was then treated with a solution of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.03g, 0.026mmol) in degassed THF (0.5ml). After 20 2 hours the mixture was treated with 2M aqueous hydrochloric acid (2ml) and diethyl ether (3ml). The precipitated product was filtered off, washed with diethyl ether and dried. This yielded the title compound as a white solid (0.038g, 56%). NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO); 0.91(d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.47-1.62(m, 3H), 3.87(t, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.19(br. s, 1H), 14.36(br. s, 1H); m/z 257, 259 $[MH^+]$.

25

Example 14: ~~4-(8-chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile~~

44

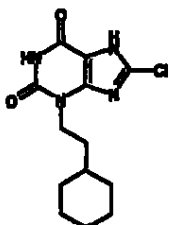


Prepared as example 13 using 4-bromobutyronitrile as alkylating agent

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO): 1.89-2.00(m, 2H), 2.55(t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.95(t, 2H, $J=6.5$ Hz), 11.25(br. s, 1H), 14.40(br. s, 1H); m/z 254 [MH^+].

5

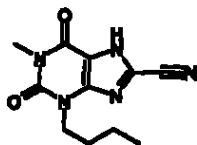
Example 15: 8-chloro-3-(2-cyclohexylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



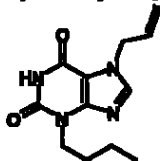
- 10 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.442 mmol) was stirred with sodium carbonate (52mg, 0.486 mmol) in dry DMF (3ml) for 30 min. Cyclohexylethyl bromide (83mg, 0.486 mmol) was added, and the mixture was stirred at 37-40°C under nitrogen for 85h, followed by heating at 90°C for 18h. After cooling, the solution was degassed by evacuating and introducing nitrogen several times, and
- 15 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (76mg, 0.066 mmol) and morpholine (0.385ml, 4.42 mmol) were added and the mixture stirred for 18h. A further quantity of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (50mg, 0.043 mmol) and morpholine (0.2ml) were added and stirring continued for a further 1h. Ethyl acetate and 2M aqueous HCl were added (ca. 10ml each) and the organic layer separated, washed with brine and evaporated. The
- 20 residue was dissolved in THF and loaded onto a 5g aminopropyl SPE cartridge. The cartridge was washed with THF followed by MeOH, and the acidic product eluted with AcOH in MeOH (5% rising to 10%). The product thus obtained was further purified by autoprep HPLC to provide the title compound, 5.5mg, 3%
- 25 NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0.80-0.95 (m, 2H), 1.05-1.35 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 3.86 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 11.07 (s, 1H), one exchangeable not observed. m/z 297 (MH^+).

Example 16: 3-butyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile

45

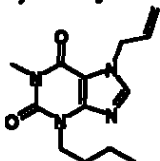


a) 3-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



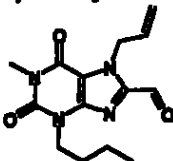
- 5 A stirred solution of 7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (10g, 52mmol) in anhydrous DMF (100ml) was treated with K_2CO_3 (7.91g, 57.2mmol) and, after 10 minutes, BuI (6.51ml, 57.2mmol). After reacting for 2 days the reaction mixture was partitioned between 2M HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to give an off-white solid. This was washed with hot
10 cyclohexane and dried under vacuum to give the title compound (8.87g, 88%); m/z 249.3 $[MH^+]$.

b) 3-butyl-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



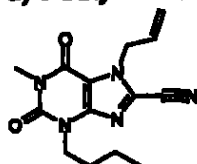
- 15 A stirred solution of 3-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (1.0g, 4.03mmol) in anhydrous DMF (10ml) was treated with Na_2CO_3 (470mg, 4.43mmol) followed by Methyl iodide (275ul, 4.43mmol). The mixture was heated at 35°C for 17 hours. K_2CO_3 (500mg, 3.6mmol) and Methyl iodide (275ul, 4.43mmol) were added and then stirred at 50°C for a further 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool then partitioned between 2M
20 HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated and the aqueous extracted once more with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated giving a yellow/brown oil (1.24g). The product was purified by silica SPE (10g), eluting with EtOAc/cyclohexane mixtures. The product fractions were combined and concentrated to afford the title compound as a pale yellow solid (1.11g, quant); m/z
25 263.3 $[MH^+]$.

c) 3-butyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbaldehyde



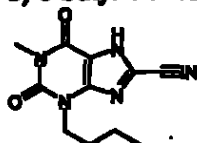
A pre-dried flask was charged with 3-butyl-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (300mg, 1.14mmol) and anhydrous THF (6ml), cooled to -75°C under nitrogen, then treated with LiHMDS (1.37ml of a 1.0M solution in THF). The resulting solution was allowed to warm to -60°C over 1.5 hours before the addition of anhydrous DMF (177ul, 2.29mmol). The solution was allowed to warm to -10°C over 3 hours then it was quenched with sat. NH_4Cl (aq) solution. The mixture was partitioned between 1M HCl (aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated giving a brown oil (350mg). The product was purified by SPE (Si, 10g) eluting with EtOAc/cyclohexane mixtures to give the title compound as a white solid (131mg, 39%); NMR; δ_{H} (400MHz, d^6 -DMSO) 0.91 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.02 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 5.03 (dd, 1H, $J=17$ and 1Hz), 5.17 (dd, 1H, $J=10$ and 1Hz), 5.31 (app. d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 5.98-6.09 (m, 1H), 9.88 (s, 1H).

d) 3-butyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile



A solution of 3-butyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbaldehyde in anhydrous pyridine (5ml) was treated with hydroxylamine hydrochloride (63mg, 0.91mmol) and heated at 50°C for 1 hour. The mixture was allowed to cool, concentrated, and treated with acetic anhydride (5ml) then heated at 100°C for 2.5 hours and 125°C for 45 minutes. Again the mixture was allowed to cool then partitioned between water and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated to afford the title compound as a yellow residue (230mg crude, 114%); m/z 288.3 $[\text{MH}^+]$.

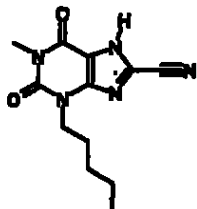
e) 3-butyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile



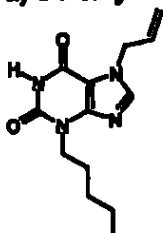
A solution of 3-butyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile (230mg, 0.80mmol) in anhydrous THF (5ml) and anhydrous DMSO (0.5ml) was treated with $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (185mg, 0.16mmol). The mixture was degassed under gentle vacuum, morpholine (898ul) added, and left to stir at rt under nitrogen for 2 hours. The yellow solution was partitioned between 2M HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was taken up in MeOH and passed down and amino-propyl SPE (5g), eluting with MeOH followed by 5% AcOH then 10%, 20% and 30% AcOH/MeOH mixtures. The product fractions were combined and concentrated to afford a pale yellow solid (116mg). This was washed with MeOH and the title compound a white solid was collected by filtration and dried under

vacuum (55mg, 28%). NMR; δ_{H} (400MHz, d^6 -DMSO) 0.90 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.98 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), NH not observed to δ_{H} 15; m/z 248.2 $[\text{MH}^+]$.

5 **Example 17: 1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile**



a) 3-Pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

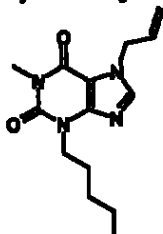


10

7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.81g, 3.2mmol), sodium carbonate (0.60g, 5.7mmol) and pentyl iodide (0.84g, 3.2mmol) were stirred in DMF (5ml) at 50°C for 18h. The solution was cooled, separated between ethyl acetate and brine and the organics isolated, dried (MgSO_4) and concentrated. Chromatography over silica (gradient elution dichloromethane to 5:1 dichloromethane/ethyl acetate) provided the title compound as a pale yellow solid (0.47g, 56%). m/z 283 $[\text{MH}^+]$

15

b) 1-methyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

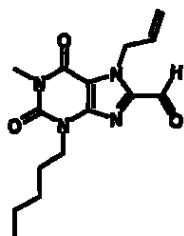


20

3-Pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.20g, 0.76mmol), potassium carbonate (0.4g, 2.9mmol) and methyl iodide (0.5ml, 4.9mmol) were stirred and heated at 50°C in DMF (5ml) for 3h. The solution was allowed to cool and separated between ethyl acetate and brine. The organics were isolated, dried (MgSO_4) and concentrated to provide the title compound (0.21g, 100%). m/z 277 $[\text{MH}^+]$

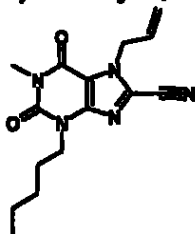
25

c) 1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbaldehyde



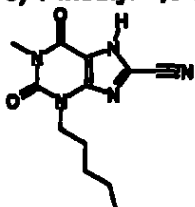
To 1-methyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (1.06g, 3.6mmol) in THF (15ml) at -78°C was added LiHMDS (4ml, 1M in hexane, 4mmol) over 10min and the solution stirred for 0.5h. DMF (0.5ml) was added and the solution stirred at -78°C for a further 0.5h then allowed to warm to ambient temperature with the cooling bath over 2h. The reaction was quenched with 2N hydrochloric acid (3ml) and partitioned between ethyl acetate and brine. The organics were isolated, dried and concentrated. The crude product was chromatographed over silica (gradient elution dichloromethane to 5:1 dichloromethane/ethyl acetate) to afford the title compound as a white solid (0.35g, 30%). m/z 306[MH⁺]

d) 1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile



1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbaldehyde (0.18g, 0.6mmol) and hydroxylamine hydrochloride (0.053g, 0.76mmol) were heated at 50°C in pyridine (5ml) for 1h then cooled to ambient. Acetic anhydride (0.08g, 0.78mmol) was added and the solution stirred for 18h. The solution was concentrated to provide the acetate and dissolved in acetic anhydride (3ml) and heated to 130°C for 3h, cooled and concentrated to yield crude product. Chromatography over silica (eluting with dichloromethane) yielded the title compound as a clear oil (0.17g, 95%). m/z 302[MH⁺]

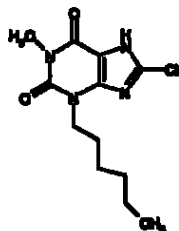
e) 1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile



1-Methyl-2,6-dioxo-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile (0.17g, 0.56mmol) and morpholine (0.6ml, 6.7mmol) were dissolved in THF (5ml) containing DMSO (0.5ml). The flask containing the solution was placed under vacuum and the air replaced with nitrogen (x3). Tetraakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.13g, 0.11mmol) was added and the solution stirred for 2.5h. The solution was separated between ethyl

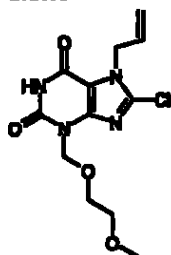
acetate (20ml) and 2N hydrochloric acid (10ml) and the organics isolated and washed with brine (3x10ml). The organics were then washed with 2N sodium hydroxide solution (2x10ml) and the aqueous acidified with 2N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (2x10ml). The organics were isolated, dried (MgSO₄) and concentrated to yield the title compound (0.028g, 18%). NMR; δ_H (400MHz, CDCl₃) 0.82 (t, 3H, J=7Hz), 1.32-1.43 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.15 (t, 2H, J=7.5Hz), 14.35 (br. s, 1H); m/z 282[MH⁺]

Example 18: 8-chloro-3-hexyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



10

a) 8-chloro-3-([2-(methoxy)ethyl]oxy)methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

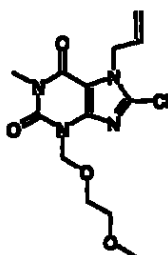


15

To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (8g, 26.5mmol) in anhydrous DMF (30ml) was added sodium carbonate (3.09g, 28.15mmol). After 10 minutes stirring at room temperature methoxyethoxymethylchloride (3.03ml, 26.5mmol) was added and stirring continued under nitrogen at room temperature for 66 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in EtOAc (100ml) and washed with brine (100ml), the aqueous extract was extracted with DCM (100ml) and the organic extracts dried (MgSO₄) combined and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc and the solid filtered off. Concentration of the filtrate afforded a light brown oil that was absorbed onto silica and purified by SPE (Si, 50g) eluting with a gradient of 1:1 EtOAc/cyclohexane-EtOAc to afford the title compound as a white solid (2g, 24%), m/z 315.2[MH⁺].

25

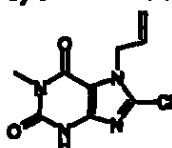
b) 8-chloro-1-methyl-3-([2-(methoxy)ethyl]oxy)methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



To a solution of 8-chloro-3-((2-(methyloxy)ethyl)oxy)methyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (2g, 6.37mmol) in anhydrous DMF (15ml) was added sodium carbonate (0.743g, 7mmol). After 10 minutes stirring at room temperature methyl iodide (0.44ml, 7mmol) was added and stirring continued under nitrogen at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in EtOAc (100ml) and washed with brine (100ml). The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated to afford the title compound as a tan oil (85% pure) (2.98g, quant.), *m/z* 329.2[MH⁺].

10

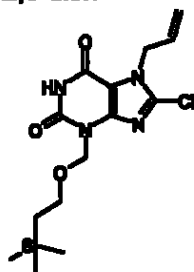
c) 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



To a solution of 8-chloro-1-methyl-3-((2-(methyloxy)ethyl)oxy)methyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (2.9g, 6.37mmol) in dioxan (20ml) and water (20ml) was added 5M HCl (20ml). The resulting mixture was heated at 100°C under nitrogen for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in EtOAc (100ml) and washed with water. The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated. Purification by SPE (Si, 20g) eluting 2:3 EtOAc/cyclohexane afforded the title compound as a white solid (1.04g, 65%), *m/z* 241.1[MH⁺].

Alternatively 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione can be prepared with SEM protection.

a) 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethyl)oxy)methyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



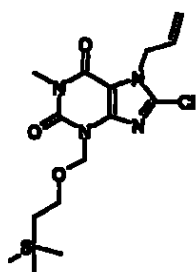
25

To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (5g, 22.1mmol) in DMF (80ml) was added 2-(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl) chloride (4.3ml, 24.2mmol) and

51

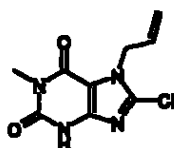
sodium carbonate (2.8g, 24.2mmol). After stirring overnight at room temperature overnight further 2-(2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl) chloride (4.3ml, 24.2mmol) and sodium carbonate (1.3g, 12.1mmol) were added and stirring continued for 2 hours. The reaction mixture was then partitioned between 5% LiCl aq and ethylacetate. The organic extract was separated,
 5 washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. Purification by Biotage™ chromatography using a silica cartridge eluting 1:4-1:2 ethyl acetate/cyclohexane afforded the title compound (3.14g, 40%); m/z 374.2[MNH₄⁺].

b) 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethyl)oxy)methyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione
 10



To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethyl)oxy)methyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (3.14g, 8.82mmol) in DMF (50ml) was added methyl iodide (0.659ml, 10.58mmol) and caesium carbonate (3.45g, 10.58mmol) and the reaction mixture stirred
 15 overnight at room temperature. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic extract was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to afford the title compound 2.99g (92%); m/z 388 [MNH₄⁺].

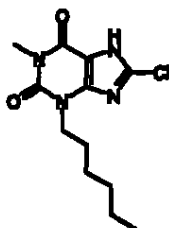
c) 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione
 20



To a solution of 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3-((2-(trimethylsilyl)ethyl)oxy)methyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (2.99g, 8.08mmol) in DCM (20ml) was added TFA (10ml) and the reaction stirred for 2.5 hours at room temperature. The reaction mixture was then
 25 concentrated and the residue treated with further DCM and evaporated once more. Purification by SPE (Si) eluting 1:9-4:1 ethylacetate/cyclohexane afforded impure product (1.31g), which was dissolved in methanol (20ml) and treated with sat. potassium carbonate aq. (20ml). After stirring overnight the mixture was partitioned between water containing 2M
 30 HCl (1ml) and ethyl acetate. The organic extract was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to afford the title compound 0.87g (45%); m/z 241.1 [MH⁺].

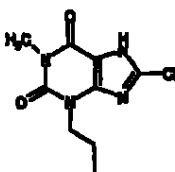
d) 8-chloro-3-hexyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

52



To a solution of 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.42mmol) in anhydrous DMF (3ml) was added sodium carbonate (58mg, 0.54mmol), after 10 minutes stirring hexyl iodide (0.08ml, 0.54mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature under nitrogen for 90 hours. Pd(PPh₃)₄ (73mg, 0.063mmol) was then added and the reaction vessel evacuated and flushed with nitrogen (x3), morpholine (0.37ml, 4.3mmol) was added and stirring at room temperature under nitrogen continued for 4 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25ml) and washed with 2M HCl aq.(25ml). The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated. Purification by aminopropyl SPE (5g) loading the compound and washing with MeOH before eluting the product with 5% AcOH/MeOH afforded the title compound as a white solid (85mg, 54%). NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO)) 0.85 (t, 3H, J=7Hz), 1.23-1.33 (m, 6H), 1.58-1.68 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.91 (t, 2H, J=7.5Hz), 14.46 (br. s, 1H); m/z 285.3 [MH⁺].

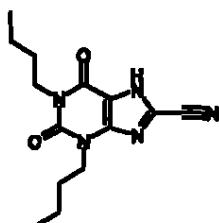
Example 19: 8-chloro-1-methyl-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



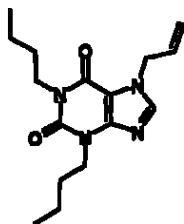
20

Prepared in similar fashion to Example 18 but using propyl iodide to alkylate on N3. NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0.87(t, 3H, J=7.5Hz), 1.81-1.73 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.89 (t, 2H, J=7.5Hz), 14.45 (br. s, 1H), m/z 243 [MH⁺]

Example 20: 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile



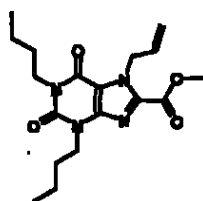
a) 1,3-dibutyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



5 A solution of 1,3-di-N-butyl xanthine (10g, 38mmol) in anhydrous DMF (80ml) was treated with K_2CO_3 (5.2g, 38mmol) followed by allyl bromide (3.6ml, 42mmol). The mixture was heated at 55°C under nitrogen for 18 hours. After cooling to rt the mixture was partitioned between water and EtOAc. A few ml of 2M HCl(aq) was added to aid separation. The organic layer was separated and the aqueous extracted once more with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford the title compound as an off-white solid (12.23g, 106%). m/z 305.3 [MH^+].

10

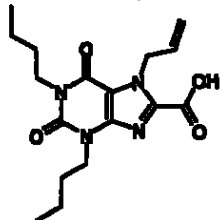
b) Methyl 1,3-di-N-butyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylate



15 A solution of 1,3-di-N-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (3.0g, 9.9 mmol) in anhydrous THF (30ml) was cooled to -50°C and treated with LiHMDS (18ml of a 1.0M solution in THF, 17.8mmol). After 1 hour at -50°C methyl chloroformate (1.9ml, 24.8mmol) was added and the mixture allowed to warm to -30°C over 2 hours, then quenched with sat. NH_4Cl (aq) solution. The mixture was partitioned between EtOAc and 1M HCl (aq). The organic layer was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated giving a dark orange oil (4.07g). The oil was taken up in 15% EtOAc/ cyclohexane and passed down a Si Biotage™ chromatography column. The product fractions were combined and concentrated to afford the title compound as a yellow solid (1.35g, 38%). m/z 363.2 [MH^+].

20

c) 1,3-di-N-butyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid



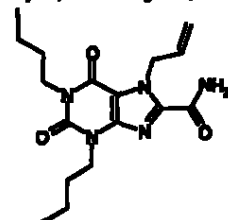
25

A stirred solution of methyl 1,3-di-N-butyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylate (1.30g, 3.6mmol) in MeOH (15ml) was treated with LiOH (215mg) and

water (1.5ml). After 3 hours at rt the mixture was diluted with water and the pH adjusted to ca. pH5 with 2M HCl(aq). EtOAc was added and then separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to afford the title compound as a yellow solid 85% pure (1.2g, 88%). *m/z* 349.2[MH⁺].

5

d) 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purine-8-carboxamide

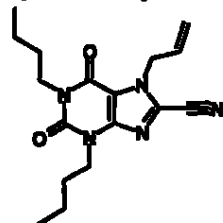


10

A stirred solution of 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purine-8-carboxylic acid (1.0g, 2.9mmol) in anhydrous DMF (10ml) was sequentially treated with DIPEA (1.1ml), PyBOP, and 2M NH₃ (3.6ml). After 2 hours the product mixture was partitioned between 2M HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with sat. NaHCO₃(aq) solution, brine, then dried (MgSO₄) and concentrated giving an orange oil (ca. 2g). The product was purified by BiotageTM chromatography eluting with 5%→40% EtOAc/cyclohexane mixtures. The appropriate fractions were combined and concentrated to give the amide 90% pure (790mg, 78%). *m/z* 392.3[M+formic acid-H]⁺.

15

e) 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purine-8-carbonitrile



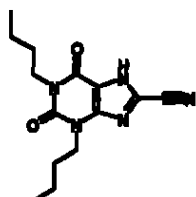
20

A solution of 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purine-8-carboxamide (300mg) in anhydrous DMF (7ml) at 0°C was treated dropwise with POCl₃ (237μL). The ice-bath was removed and after 2 hours the mixture was partitioned between water and Et₂O. The aqueous layer was re-extracted with Et₂O and the combined extracts separated, washed with water (x2), brine, then dried (MgSO₄) and concentrated, giving a yellow oil (312mg). The oil was taken up in cyclohexane and purified by SPE (Si, 10g) eluting with EtOAc/cyclohexane mixtures. Concentration of the product fractions gave the title compound as a colourless oil (150mg, 53%); *m/z* 330.3[MH⁺].

25

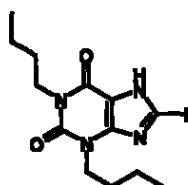
f) 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purine-8-carbonitrile

55



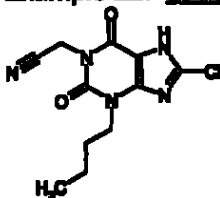
A solution of 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carbonitrile (140mg, 0.43mmol) in anhydrous THF (4ml) and anhydrous DMSO (0.4ml) was treated with Pd(PPh₃)₄ (74mg, 0.084mmol). The mixture was degassed under gentle vacuum, morpholine (371μL) added, and left to stir at rt under nitrogen for 4 hours. The yellow solution was partitioned between 2M HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was taken up in MeOH and passed down and amino-propyl SPE (5g), eluting with MeOH followed by 5%→50% AcOH/ MeOH. The product eluted with a small impurity which was washed out, after concentrating, with cyclohexane to afford the title compound as an off-white solid (30mg, 24%). NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0.89 (app. td, 6H, J=7 and 3Hz), 1.25-1.35 (m, 4H), 12.48-1.55 (m, 2H), 1.58-1.89 (m, 2H), 3.87 (t, 2H, J=7Hz), 3.95 (t, 2H, J=7Hz), NH not observed to δ_H 15; m/z 290.3[MH⁺].

Example 21: 1,3-di-butyl-8-iodo-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



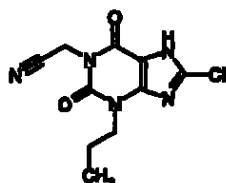
A stirred solution of 1,3-di-N-butyl xanthine (100mg, 3.39mmol) in anhydrous DMF (3ml) was treated with NIS (94mg, 3.75mmol) and left to stir at rt. under nitrogen for 23 hours. The mixture was partitioned between sat. Na₂SO₃(aq) solution and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The product was purified by passing down an SPE (Si, 5g) cartridge eluting with EtOAc/ cyclohexane mixtures. The product fraction was concentrated to afford the title compound as a white solid (75mg, 51%); NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) (app. td, 6H, J=7.5 and 4Hz), 1.21-1.34 (m, 4H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.58-1.88 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.5Hz), 3.93 (t, 2H, J=7.5Hz), 14.10 (s, 1H); m/z 391.3[MH⁺].

Example 22: (3-butyl-8-chloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile

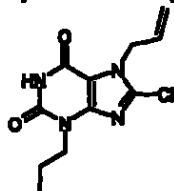


- To a mixture of 3-butyl-8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (200mg, 0.707mmol) and Ca_2CO_3 (254mg, 0.778mmol) in anhydrous DMF (5ml) was added chloroacetonitrile (0.054ml, 0.85mmol). The mixture was heated at 50°C for 18 hours then allowed to cool to rt and degassed under a gentle vacuum then nitrogen introduced. This was repeated twice. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (82mg, 0.071mmol) was added and the mixture degassed once more, before morpholine (0.617ml, 7.07mmol) was added and the mixture left to stir for 3 hours at rt. The mixture was partitioned between 2M HCl(aq) and EtOAc. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was taken up in MeOH and passed down an amino-propyl SPE (5g), eluting with MeOH followed by 5-10% AcOH/ MeOH. The product fraction was concentrated giving the title compound 52mg (28%); NMR; δ_{H} (400MHz, d^8 -DMSO) 0.90 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 3.94 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.87 (s, 2H), 14.72 (br s, 1H); m/z 299.2 [MNH_4^+].

15 Example 23: (8-chloro-2,6-dioxo-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile

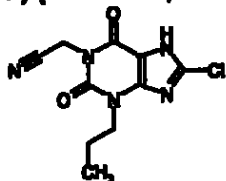


a) 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



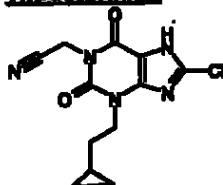
- 20 A mixture of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (1.5g, 6.6mmol), 1-iodopropane (1.2g, 6.6mmol) and sodium carbonate (0.9g, 6.5mmol) in DMF (40ml) was heated at 50°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue treated with water (60ml) and extracted with ethyl acetate (3x 80ml). The combined organic extracts were dried (MgSO_4) filtered and evaporated. The residue was triturated with ether/cyclohexane, the solid was filtered off and dried to afford the title compound (0.82g, 46%); m/z 269.1 [MH^+].

b) (8-chloro-2,6-dioxo-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile



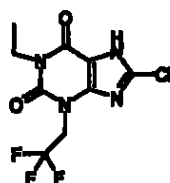
- A solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.087g, 0.25mmol) in DMF (2ml) was treated with caesium carbonate (0.082g, 0.25mmol) and bromoacetonitrile (0.044g, 0.37mmol). The mixture was heated at 80°C for 4 hours then cooled to ambient temperature. The DMF was removed *in vacuo* and the residue treated with THF (2ml). The solvent was degassed by the successive application of vacuum and nitrogen pressure to the reaction mixture. The mixture was then treated with morpholine (0.035ml, 0.4mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.03g, 0.026mmol). After 2 hours the mixture was treated with 2M aqueous hydrochloric acid (2ml) and the product extracted with chloroform (3x5ml). The organic fractions were combined and evaporated.
- The residue was subjected to purification by mass-directed HPLC to afford the title compound as a white solid (0.022g, 33%). NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO), 0.88 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.63-1.74 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 4.87 (s, 2H), NH not observed to δ_H 14; m/z 268 [MH^+].

- Example 24: 8-chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile

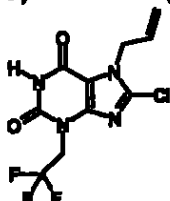


- Prepared as (8-chloro-2,6-dioxo-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitrile (example 23) using 8-chloro-3-(2-cyclopropylethyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione.
- NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) -0.06-0.00 (m, 2H), 0.31-0.39 (m, 2H), 0.64-0.74 (m, 1H), 1.57 (q, 2H, $J=7$ Hz), 4.04 (t, 2H, $J=7$ Hz), 4.87 (s, 2H), 14.68 (br. s, 1H); m/z 294 [MH^+].

- Example 25: 8-chloro-1-ethyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



- a) 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



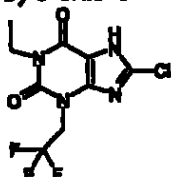
- To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (1.5g, 6.62mmol) in anhydrous DMF (50ml) was added sodium bicarbonate (0.98g, 9.25mmol) followed by

1,1,1-trifluoro-2-iodoethane (1.20g, 5.72mmol) and the mixture heated with stirring for 6h at 50°C under an atmosphere of nitrogen. The solution was allowed to cool to ambient temperature for 10h then heated for 48h at 120°C. Additional 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane (0.43g, 2.05mmol) was added and the mixture heated to 120°C for a further 3h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue triturated with DCM then filtered.

The reaction was repeated using 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (3.80g, 16.8mmol), sodium bicarbonate (2.45g, 23.1mmol) and 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane (4.05g, 19.3mmol) in anhydrous DMF (125ml). The mixture was heated for 18h at 120°C, the solvent removed under reduced pressure and the residue triturated with DCM then filtered.

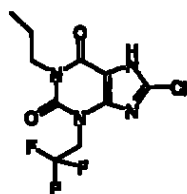
DCM filtrates from the two runs were combined, concentrated under reduced pressure then purified using Blotage™ chromatography (eluting with cyclohexane/ethyl acetate 1:1, then 7:3) to give the title compound as a white solid (1.6g, 23%). m/z 309 $[MH^+]$.

b) 8-chloro-1-ethyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.070g, 0.23mmol) in anhydrous DMF (2ml) was added caesium carbonate (0.085g, 0.26mmol) followed by 1-iodoethane (0.081g, 0.39mmol). The mixture was heated for 5h at 80°C then stirred for 16h at ambient temperature under an atmosphere of nitrogen. The solvent was removed under reduced pressure using a vacuum centrifuge and the residue dissolved in anhydrous THF (2.5ml). To the mixture was added palladium tetrakis (0.030g, 0.026mmol) and morpholine (0.040g, 0.45mmol) and the reaction mixture degassed using nitrogen then stirred at ambient temperature for 72h. The mixture was partitioned between chloroform and 2N HCl aq., and the aqueous layer re-extracted. Organic extracts were combined and evaporated under a stream of nitrogen then purified using aminopropyl SPE (eluting with acetic acid:methanol:DCM, 1:2:2) to give the title compound as a white solid in >85% purity (0.041g, 80%). NMR δ_H (400MHz, d^4 -MeOD) 1.20 (t, 3H, $J=7$ Hz), 4.03 (q, 2H, $J=7$ Hz), 4.73 (q, 2H, $J=8.5$ Hz), m/z 297 $[MH^+]$.

Example 28: 8-chloro-1-propyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

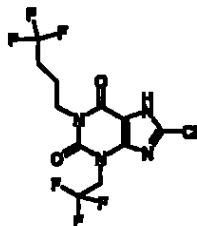


Prepared in similar fashion to Example 25 using propyl iodide to alkylate on N1.

NMR δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 0.99 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.68-1.79 (m, 2H), 4.07 (t, 2H, J=7.5Hz), 4.77 (q, 2H, J=8.5Hz), NH not observed to δ_H 13; m/z 311 [MH⁺].

5 Example 27:

8-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

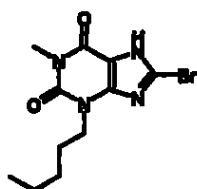


10 Prepared in similar fashion to Example 25 using 4-bromo-1,1,1-trifluorobutane to alkylate on N1.

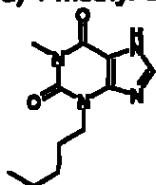
NMR ; δ_H (400MHz, d^4 -MeOD) 1.83-1.95 (m, 2H), 2.14-2.32 (m, 2H), 4.06 (t, 2H, J=7Hz), 4.74 (q, 2H, J=8.5Hz), m/z 377 [M-H]⁻.

Example 28: 8-Bromo-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

15



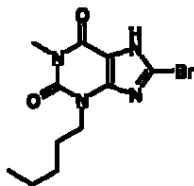
a) 1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



20 1-methyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.45g, 1.63mmol), phenylsilane (0.25ml, 2.03mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.35g, 0.3mmol) was dissolved in DCM (10ml) containing acetic acid (8ml). The air in the flask was replaced by nitrogen by evacuating the flask then filling with nitrogen (x3) and the reaction mixture heated to 45°C for 4h. The solution was allowed to cool diluted with DCM then washed with water then saturated sodium bicarbonate solution. The organics were isolated, dried and concentrated to yield crude product. Purification by SPE (silica) eluting with ether provided the product, 0.08g, 16%. m/z 237 [MH⁺].

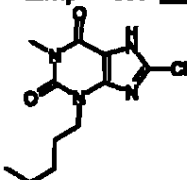
25

b) 8-Bromo-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

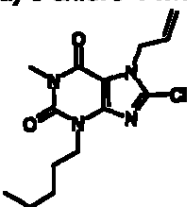
80
60

- 1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.08g, 0.25mmol) was dissolved in DMF (2ml) and N-bromosuccinimide (0.045g, 0.25mmol) added. The mixture was stirred for 18h, concentrated and the crude purified by eluting through an aminopropyl SPE (5g) with first methanol then 5% acetic acid/methanol to elute product. The product was further purified by mass directed auto prep to yield the title compound as a white solid (0.01g, 12%). NMR δ , (400MHz, d_6 -DMSO) 0.86 (t, 3H, J=7Hz), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.91 (t, 2H, J=7.5Hz), 14.39 (br. s, 1H); m/z 315, 317 $[MH^+]$.

10 **Example 29: 8-chloro-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione**

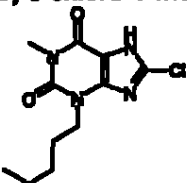


a) **8-chloro-1-methyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione**



- To a solution of 8-chloro-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (3.9g, 13.3mmol) in DMF (35ml) was added cesium carbonate and the mixture stirred for 10min whereupon iodomethane (0.91ml, 14.6mmol) was added and the mixture stirred for 18h. The reaction was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl solution and the organics isolated, dried ($MgSO_4$) and concentrated. Chromatography on silica SPE eluting with cyclohexane/ethyl acetate (5%-20%) provided the product as an oil, 2.78g, 68%. m/z 311 $[MH^+]$.

b) **8-chloro-1-methyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione**

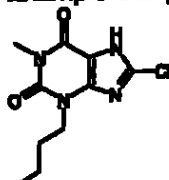


- Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (1.0, 0.90mmol) was placed in a flask which was evacuated and then filled with nitrogen (x3). A solution of 8-chloro-1-methyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (2.78g, 8.98mmol) in 50ml of THF was added

61

and the flask evacuated once more and nitrogen introduced. DMSO (4.5ml) and morpholine (7.8ml, 89.6mmol) was added and the solution stirred for 5h. The solution was partitioned between ethyl acetate and 2N HCl solution and the organic fraction washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The crude was purified with an aminopropyl SPE eluting with first methanol then methanol containing 0-15% acetic acid to provide the title compound as a white solid, 1.12g, 46%. NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0.86 (t, 3H, J=7Hz), 1.21-1.35 (m, 4H), 1.59-1.68 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.91 (t, 2H, J=7.5Hz), NH not observed; m/z 271 [MH⁺].

Example 30: 3-butyl-8-chloro-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

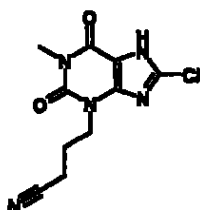


Prepared in similar fashion to Example 29 using 3-butyl-8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione as the starting material.

NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0.86 (t, 3H, J=7Hz), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.6-1.68 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.91 (t, 2H, J=7.5Hz), 14.46 (br s, 1H); m/z 257 [MH⁺].

Example 31:

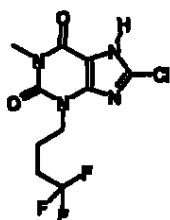
4-(8-chloro-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butanenitrile



To a mixture of 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (70mg, 0.292mmol) and Na₂CO₃ (37mg, 0.35mmol) in DMF (3ml) was added 4-bromobutyronitrile (0.035ml, 0.35mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight, before degassing under a gentle vacuum and introducing nitrogen. Pd(PPh₃)₄ (50mg, 0.044mmol) and morpholine (0.254ml, 2.92mmol) was then added sequentially. After two hours stirring at room temperature further fresh Pd(PPh₃)₄ (50mg, 0.044mmol) was added and stirring continued overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (20ml) and water (20ml) adding a small amount of 2M HCl to aid separation. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was taken up in MeOH and passed down an amino-propyl SPE (5g), eluting with MeOH followed by 3-5% AcOH/ MeOH. The product fraction was concentrated to afford the title compound 39.7mg (51%); NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 1.91-2.00 (m, 2H), 2.55 (t, 2H, J=7Hz), 3.22 (s, 3H), 4.03 (t, 2H, J=7Hz), 14.49 (br.s, 1H); m/z 268.1 [MH⁺].

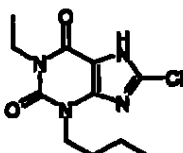
~~69~~
69

Example 32: 8-chloro-1-methyl-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

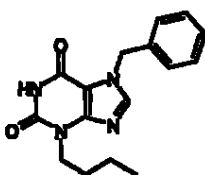


A solution of 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.048g, 0.2mmol) in THF (1ml) was treated with caesium carbonate (0.78g, 0.24mmol) and 4-bromo-1,1,1-trifluorobutane (0.044g, 0.25mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour then heated at 50°C for 4 hours and then cooled. The mixture was degassed by alternately applying vacuum and nitrogen pressure to the mixture and then treated with morpholine (0.17ml, 2mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.023g, 0.02mmol). After 2 hours the mixture was treated cautiously with 2M aqueous hydrochloric acid (2ml) and the product extracted with chloroform (2x4ml). The combined organics were evaporated and the product purified by reverse-phase mass directed HPLC to afford the title compound 6.2mg (10%); NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO); 1.84-1.92 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.99-4.03 (m, 2H) 14.31 (br.s, 1H); m/z 311.2[MH⁺].

Example 33: 3-butyl-8-chloro-1-ethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



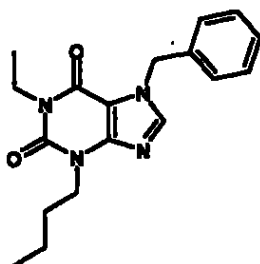
a) 3-butyl-7-(phenylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



7-benzyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (17.14 g, 70.8mmol) [Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467, 1990] and potassium carbonate (11.43 g, 82.8 mmol) were suspended in DMF (400 mL) at 40 °C. After stirring for thirty minutes, butyl iodide (8.76 mL, 77.0 mmol) was added, and the mixture was stirred at 40 °C overnight. 50% Aqueous acetic acid (80 mL) was added, and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in water (500 mL), and the products were extracted into chloroform. The organics were collected, concentrated, and product was isolated using flash chromatography

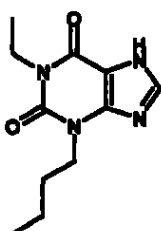
eluting with 1% methanol in dichloromethane to provide the product (9.49 g, 45%); ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t), 1.34-1.41 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 4.05 (2H, t), 5.48 (2H, s), 7.31-7.40 (5H, m), 7.56 (1H, s), 8.21 (1H, br.s); m/z 299 $[\text{MH}^+]$.

5 b) 3-butyl-1-ethyl-7-(phenylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



10 3-butyl-7-(phenylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.429 g, 1.24 mmol) and potassium carbonate (0.258 g, 1.85 mmol) were suspended in DMF (8 mL), iodoethane (0.113 mL, 1.42 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, followed by brine, dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to yield the title compound; ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.36-1.45 (2H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 4.05-4.13 (4H, m), 5.50 (2H, s), 7.32-7.40 (5H, m), 7.52 (1H, s); m/z 327 $[\text{MH}^+]$.

c) 3-Butyl-1-ethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

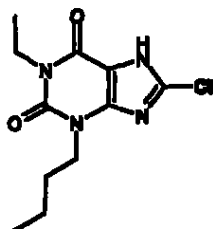


20 3-butyl-1-ethyl-7-(phenylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (0.353 g, 1.08 mmol) was dissolved in acetic acid (30 mL), 20% palladium hydroxide on carbon (0.238 g) was added, and the mixture was shaken under hydrogen (at 50 psi) overnight. The catalyst was removed by filtration through Celite® and washed with acetic acid. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the title compound (0.227g, 86%); ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.38-1.47 (2H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 4.12-4.17 (4H, m), 7.80 (1H, s); m/z 237 $[\text{MH}^+]$.

d) 3-Butyl-8-chloro-1-ethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

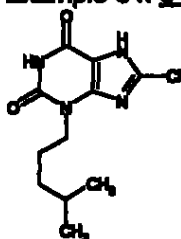
30

64



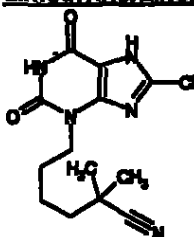
- 3-Butyl-1-ethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100 mg, 0.42 mmol) and NCS (56 mg, 0.42 mmol) were suspended in MeCN (5 mL) and heated at 120°C under microwave irradiation. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the title compound isolated using HPLC. [HPLC conditions used for the purification : 23 minute run time. Solvents: 0.1% TFA in MeCN and 0.1% TFA in water. MeCN increased from 5% to 95% linearly over 15 minutes. Held at 95% for 2 min. Then decreased to 5% linearly over 1 min., equilibrated at 5% for 5 minutes before next injection.]; ¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t), 1.31 (3H, t), 1.38-1.45 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 4.08-4.20 (4H, m), 13.40 (1H, br.s); m/z 271[MH⁺].

Example 34: 8-Chloro-3-(4-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



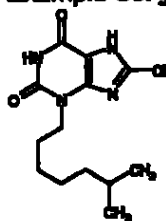
- From 1-bromo-4-methylpentane (81mg)
Recrystallised from MeOH
Yield 34.8mg (29%), NMR; (400MHz, d⁶-DMSO) δ: 0.83 (d, 6H, J=8Hz), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.55 (septet, 1H, J=8Hz), 1.58-1.68 (m, 2H), 3.83 (t, 2H, J=7.5Hz), 11.20 (s, 1H); m/z 271 [MH⁺]

Example 35: 8-(8-Chloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)-2,2-dimethylhexanenitrile



- From 8-bromo-2,2-dimethylhexanenitrile (100mg)
Recrystallised from MeOH.
Yield 48.5mg (35%); NMR; (400MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.27 (s, 6H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 2H), 3.88 (t, 2H, J=7Hz), 11.24 (s, 1H); m/z 310 [MH⁺]

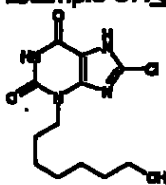
65

Example 36: 8-chloro-3-(6-methylheptyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

From 1-bromo-6-methylheptane (86mg)

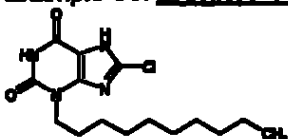
5 Recrystallised from MeOH.

Yield 38mg (27%), NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ , 0.83 (d, 8H, $J=7.5$ Hz), 1.10-1.17 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 4H), 1.48 (septet, 1H, $J=7.5$ Hz), 1.58-1.68 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, $J=8$ Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 299 [MH^+]

Example 37: 8-Chloro-3-octyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

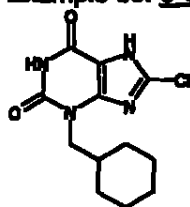
8-Chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.44mmol) was stirred with sodium carbonate (52mg, 0.49mmol) in dry DMF (3ml) for 20 min., then 1-iodooctane (118mg, 0.49mmol) was added and the mixture was stirred under nitrogen at 40 °C for 65h. After cooling to room temperature, the mixture was thoroughly degassed by evacuating the vessel and refilling with nitrogen several times. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (102mg, 0.09mmol) was added, the mixture degassed again and then morpholine (0.385ml, 4.4mmol) added and stirring continued for 6.5h. 2M HCl and EtOAc were added, and the 2-phase system was filtered. The product was present predominantly in the filtered solid, which was recrystallised from THF-acetonitrile, followed by MeOH, with filtration, to afford the pure title compound.

Yield 48mg (36%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ , 0.84 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.18-1.30 (m, 10H), 1.57-1.68 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 299 [MH^+]

Example 38: 8-Chloro-3-decyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

Prepared by the method of Example 37, starting from 1-bromodecane (108mg). Further purification was achieved by recrystallisation from MeOH followed by mass-directed autoprep.

Yield 2mg (1.4%); NMR; (400MHz, d^4 -methanol) δ , 0.89 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.28-1.38 (m, 14H), 1.68-1.76 (m, 2H), 3.97 (t, 2H, $J=7.5$ Hz); m/z 327 [MH^+].

Example 39: 8-Chloro-3-(cyclohexylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

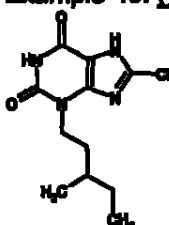
Prepared in a similar manner to Example 37, from (bromomethyl)cyclohexane (87mg) except that an additional heating period at 80 C for 18h was performed.

Recrystallised from MeOH.

Yield 31mg (25%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0.90-1.02 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 3H), 1.53-1.69 (m, 5H), 1.77-1.87 (m, 1H), 3.70 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.21 (s, 1H); m/z 283 [MH^+]

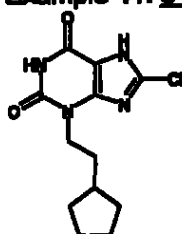
10 **General Method for Examples 40-46:**

To 8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.442mmol) in dry THF (3ml) was added the alcohol (0.442mmol). The mixture was stirred at 0 C as a solution of dibenzyl azodicarboxylate (280mg of 94% purity, 0.88mmol) in dry THF (2ml) was added, followed by a solution of triphenylphosphine (232mg, 0.88mmol) in dry THF, added portionwise over 5 min. After a further 30 min at 0 C, stirring was continued at room temperature for 18h. The mixture was thoroughly degassed by evacuating and refilling the vessel with nitrogen several times, then tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (102mg, 0.088mmol) was added followed by morpholine (0.385ml, 4.42mmol) and stirring was continued for 4.5h. EtOAc and 2M HCl were added, and the mixture filtered to remove a yellow precipitated solid. The filtrate was separated and the organic phase concentrated and redissolved in a mixture of THF and MeOH. This solution was passed down an aminopropyl SPE, eluting with THF-MeOH (1:1) followed by MeOH and then 5% AcOH in DCM-MeOH (1:1). The product fractions thus obtained were concentrated and recrystallised from MeOH to afford the pure title compound.

Example 40: (+/-)-8-Chloro-3-(3-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

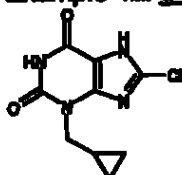
From (+/-)-3-methyl-1-pentanol 45mg

Yield 20.2mg (17%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0.83 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 0.90 (d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.12-1.21 (m, 1H), 1.30-1.48 (m, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 3.87 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.21 (s, 1H); m/z 271 [MH^+].

Example 41: 8-Chloro-3-(2-cyclopentylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

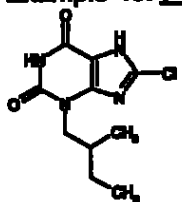
From 2-cyclopentylethanol 50mg

- 5 Yield 24.8mg (20%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1.04-1.15 (m, 2H), 1.40-1.67 (m, 6H), 1.70-1.82 (m, 3H), 3.86 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 283 $[MH^+]$

Example 42: 8-Chloro-3-(cyclopropylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

- 10 From cyclopropylmethanol 32mg

Yield 22.3mg (21%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0.34-0.40 (m, 2H), 0.40-0.48 (m, 2H), 1.17-1.27 (m, 1H), 3.74 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.23 (s, 1H); m/z 241 $[MH^+]$.

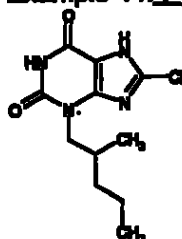
Example 43: (+/-)-8-Chloro-3-(2-methylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

15

From (+/-)-2-methyl-1-butanol 39mg

Yield 12mg (9.5%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0.81 (d, 3H, $J=7$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.06-1.17 (m, 1H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H, $J=13.5$ and 8Hz), 3.75 (dd, 1H, $J=13.5$ and 7.5Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 257 $[MH^+]$

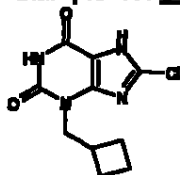
20

Example 44: (+/-)-8-Chloro-3-(2-methylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

From (+/-)-2-methyl-1-pentanol 45mg

Yield 22.4mg (19%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0.81 (d, 3H, $J=7$ Hz), 0.84 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.05-1.16 (m, 1H), 1.16-1.43 (m, 3H), 1.98-2.09 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, $J=13.5$ and 8Hz), 3.74 (dd, 1H, $J=13.5$ and 7Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 271 [MH^+]

5 **Example 45: 8-Chloro-3-(cyclobutylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione**

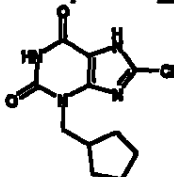


From cyclobutylmethanol 38mg

Yield 30.5mg (27%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1.73-1.85 (m, 4H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.68-2.79 (m, 1H), 3.80 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 255 [MH^+]

10

Example 46: 8-chloro-3-(cyclopentylmethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

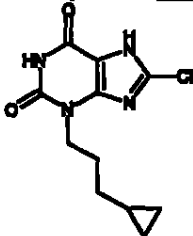


From cyclopentylmethanol 44mg

Yield 15mg (13%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1.20-1.32 (m, 2H), 1.42-1.54 (m, 2H),

15 1.54-1.66 (m, 4H), 2.32-2.45 (m, 1H), 3.79 (d, 2H, $J=8$ Hz), 11.22 (s, 1H); m/z 269 [MH^+]

Example 47: 8-chloro-3-(3-cyclopropylpropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

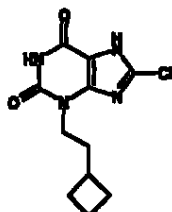


From 3-cyclopropyl-1-propanol (P.J. Wagner, J. Amer. Chem. Soc., 1981, 103, 3837-3841) (44mg).

20

Yield 27.7mg (23%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H -0.03-+0.03 (m, 2H), 0.34-0.40 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 1H), 1.15-1.23 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 3.67 (t, 2H, $J=7$ Hz), 11.15 (s, 1H); m/z 269 [MH^+]

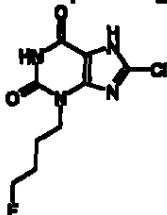
25 **Example 48: 8-chloro-3-(2-cyclobutylethyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione**



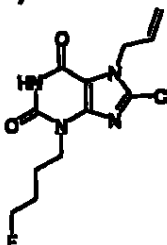
From 2-cyclobutylethanol (P. Vergnon, Eur. J. Med. Chem., 1975, 10, 65-71) (44mg).
Yield 21.5mg (18%); NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1.53-1.84 (m, 2H), 1.68-1.85 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 3.78 (t, 2H, $J=7$ Hz), 11.20 (s, 1H); m/z 289 $[MH^+]$

5

Example 49: 8-chloro-3-(4-fluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



a) 8-chloro-3-(4-fluorobutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



- 10 To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (200mg, 0.88mmol, 1eq) in anhydrous DMSO (1ml) in a 1.5ml microwave vial equipped with a stirrer was added sodium bicarbonate (113mg, 1.07mmol, 1.2eq) followed by 1-bromo-4-fluorobutane (114ul, 165mg, 1.06mmol, 1.2eq). The vial was sealed and heated with stirring using a microwave, maintaining the temperature at 120°C for 25min with a maximum power output of 300W.
- 15 The resulting dark brown solution was diluted with methanol (1ml) and purified by mass directed autoperative HPLC to give the title compound as a white solid (158mg, 80%). m/z 301.3 $[MH^+]$

8-chloro-3-(4-fluorobutyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

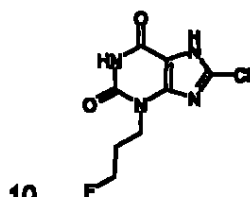
20

- To a suspension of 8-chloro-3-(4-fluorobutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.33mmol, 1eq) in anhydrous DCM (2ml) was added palladium tetrakis (38mg, 0.033mmol, 10% bw), followed by acetic acid (115ul, 121mg, 2.01mmol, 6eq) and phenyl silane (410ul, 360mg, 3.33mmol, 10eq). The resulting light yellow solution was stirred
- 25 at ambient temperature for 16h to give a dark purple solution. The solvent was removed under a stream of nitrogen and the residue dissolved in a DMSO/methanol solution (3ml, 2:1) with heating. The gelatinous mixture was allowed to cool to ambient temperature,

filtered then purified by mass directed autoperative HPLC to give the title compound as a white solid (35mg, 43%). m/z 281.2[MH⁺] NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4.45 (2H, dt, J = 47 and 6Hz), 4.03 (2H, t, J = 7Hz), 1.90 – 1.85 (4H, m).

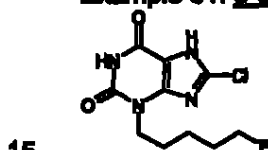
- 5 The following compounds were prepared in similar fashion and purified by preparative or mass directed autoperative HPLC as appropriate:

Example 50: 8-chloro-3-(3-fluoropropyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



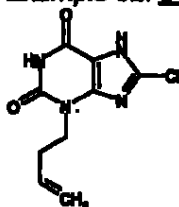
NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4.51 (2H, dt, J = 47 and 6Hz), 4.11 (2H, t, J = 7Hz), 2.18 – 2.03 (2H, m). m/z 247 [MH⁺]

Example 51: 8-chloro-3-(5-fluoropentyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4.41 (2H, dt, J = 48 and 6Hz), 3.99 (2H, t, J = 8Hz), 1.84 – 1.83 (4H, m), 1.52 – 1.40 (2H, m). m/z 273.29 [MH⁺]

20 Example 52: 3-(3-buten-1-yl)-8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



- 25 8-chloro-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.44mmol) was stirred with sodium carbonate (52mg, 0.48mmol) in dry DMF (3ml) for 45 min., then 4-bromo-1-butene (86mg, 0.49mmol) was added and the mixture was stirred under nitrogen at 40 C for 65h. After cooling to room temperature, the mixture was thoroughly degassed by evacuating the vessel and refilling with nitrogen several times. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (102mg, 0.09mmol) was added, the mixture degassed again and then morpholine (0.385ml, 4.4mmol) added and stirring continued for 6.5h. 2M HCl and EtOAc were added, and the 2-phase system was filtered to remove a yellow precipitated solid. The organic phase of the filtrate was separated and evaporated. The residue was dissolved with warming in THF-MeOH (1:1) and loaded onto an aminopropyl SPE (5g) which was eluted with THF-MeOH (1:1)
- 30

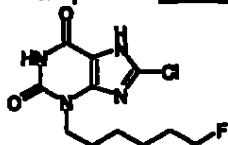
71

followed by MeOH and then 5% AcOH in MeOH-DCM (1:1). The product fraction was further purified by mass-directed autoprep to afford the title compound.

Yield 27.5mg (26%), NMR: (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 2.40 (dt, 2H, J = 7 and 6Hz), 3.93 (t, 2H, J=7Hz), 4.97-5.07 (m, 2H), 5.74-5.85 (m, 1H), 11.22 (s, 1H); m/z 241 [MH⁺]

5

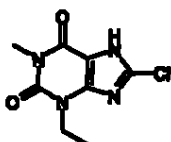
Example 53: 8-chloro-3-(6-fluorohexyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



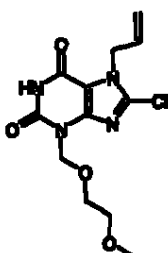
NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4.40 (2H, dt, 48 and 6Hz), 3.98 (2H, t, 8Hz), 1.80 – 1.80 (4H, m), 1.52 – 1.35 (4H, m). m/z 287 [MH⁺]

10

Example 54: 8-chloro-3-ethyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



15 a) 8-chloro-3-((2-(methyloxy)ethyloxy)methyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



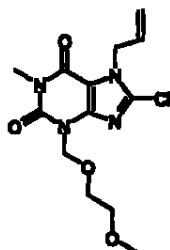
To a solution of 8-chloro-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (6g, 26.5mmol) in anhydrous DMF (30ml) was added sodium carbonate (3.09g, 29.15mmol). After 10

20 minutes stirring at room temperature methoxyethoxymethylchloride (3.03ml, 26.5mmol) was added and stirring continued under nitrogen at room temperature for 66 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in EtOAc (100ml) and washed with brine (100ml), the aqueous extract was extracted with DCM (100ml) and the organic extracts dried (MgSO₄) combined and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with

25 EtOAc and the solid filtered off. Concentration of the filtrate afforded a light brown oil that was absorbed onto silica and purified by SPE (Si, 50g) eluting with a gradient of 1:1

EtOAc/cyclohexane-EtOAc to afford the title compound as a white solid (2g, 24%), m/z 315.2[MH⁺]

b) 8-chloro-1-methyl-3-([2-(methyloxy)ethyl]oxy)methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

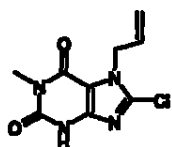


5

To a solution of 8-chloro-3-([2-(methyloxy)ethyl]oxy)methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (2g, 6.37mmol) in anhydrous DMF (15ml) was added sodium carbonate (0.743g, 7mmol). After 10 minutes stirring at room temperature methyl iodide (0.44ml, 7mmol) was added and stirring continued under nitrogen at room temperature for 18 hours.

10 The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in EtOAc (100ml) and washed with brine (100ml). The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated to afford the title compound as a tan oil (85% pure) (2.98g, quant.), m/z 329.2[MH⁺]

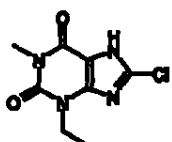
15 c) 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



To a solution of 8-chloro-1-methyl-3-([2-(methyloxy)ethyl]oxy)methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (2.9g, 6.37mmol) in dioxan (20ml) and water (20ml) was added 5M HCl aq. (20ml). The resulting mixture was heated at 100°C under nitrogen for 18 hours.

20 The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in EtOAc (100ml) and washed with water. The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated. Purification by SPE (Si, 20g) eluting 2:3 EtOAc/cyclohexane afforded the title compound as a white solid (1.04g, 68%). m/z 241.1[MH⁺].

d) 8-chloro-3-ethyl-1-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



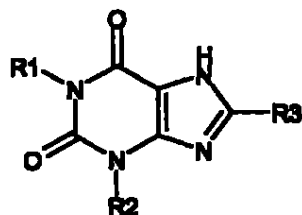
25

To a solution of 8-chloro-1-methyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (100mg, 0.42mmol) in anhydrous DMF (3ml) was added sodium carbonate (58mg, 0.54mmol), after 10 minutes stirring ethyl iodide (0.043ml, 0.54mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature under nitrogen for 90 hours. Pd(PPh₃)₄ (73mg, 0.083mmol) was then added and the reaction vessel evacuated and flushed with nitrogen (x3), morpholine (0.37ml, 4.3mmol) was added and stirring at room temperature under nitrogen continued for 4 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25ml) and washed with 2M HCl aq.(25ml). The organic extract was dried (MgSO₄) filtered and evaporated. Purification by aminopropyl SPE (5g) loading the compound and washing with MeOH before eluting the product with 5% AcOH/MeOH afforded the title compound as a white solid (87mg, 70%). NMR; d_H (400MHz, d⁶-DMSO) 1.20 (t, 3H, J=7Hz), 3.22 (s, 3H), 3.97(q, 2H, J=7Hz), 14.48 (1H, br s); m/z 227.2[M-H].

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

Claims

1. An entity selected from: a compound of Formula (I)



(I)

and a physiologically functional derivative thereof, wherein

R^1 is selected from: hydrogen and C_{1-4} alkyl which may be optionally substituted with one or more groups selected from CN and CF_3 ;

R^2 is selected from: C_{3-10} unsubstituted alkyl, C_{1-10} alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C_8 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl;

and R^3 is selected from halogen and CN;

with the proviso that:

(I) when R^3 represents Cl, and R^1 represents ethyl, R^2 is other than propyl;

(II) when R^3 represents Br, and R^1 represents propyl, R^2 is other than propyl;

(III) when R^3 represents Cl or Br, and R^1 represents butyl, R^2 is other than butyl; and

(IV) when R^1 represents C_{1-4} alkyl, CH_2CN , or $(CH_2)_3CF_3$, R^2 is other than branched alkyl.

2. A compound according to claim 1 wherein

R^1 is selected from: hydrogen, C_{1-4} alkyl, CH_2CN and $(CH_2)_3CF_3$;

R^2 is selected from: C_{3-10} unsubstituted alkyl, $(CH_2)_{1-6}CN$, C_{2-6} alkyl with one or more fluorine substitutions, C_8 alkenyl and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl;

and R^3 is selected from halogen and CN;

with the proviso that:

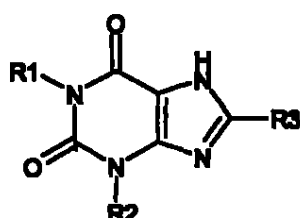
(I) when R^3 represents Cl, and R^1 represents ethyl, R^2 is other than propyl;

(II) when R^3 represents Cl or Br and R^1 represents butyl, R^2 is other than butyl; and

(III) when R^1 represents C_{1-4} alkyl, CH_2CN , or $(CH_2)_3CF_3$, R^2 is other than branched alkyl.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R^1 is selected from: hydrogen and methyl.

4. A compound according to any preceding claim wherein R^2 is selected from: C_{4-8} unsubstituted *n*-alkyl, $(CH_2)_{1-8}CN$, C_{2-4} alkyl with one or more fluorine substitutions and C_6 alkenyl.
5. A compound according to any preceding claim wherein R^3 represents halogen.
6. A compound according to any preceding claim wherein R^3 is selected from: chlorine and bromine.
7. A compound according to any preceding claim wherein R^3 represents chlorine.
8. A compound according to any preceding claim for use in human or veterinary medicine.
9. A compound according to any one of claims 1-7, for use in the treatment of disorders of lipid metabolism including dyslipidaemia and hyperlipoproteinaemia and/or of inflammatory diseases or conditions.
10. A compound according to any one of claims 1-7 for use in the treatment of diabetic dyslipidaemia, mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity, coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure, peripheral vascular disease or stroke.
11. An entity selected from: a compound of Formula (II)



(II)

and a physiologically functional derivative thereof, wherein

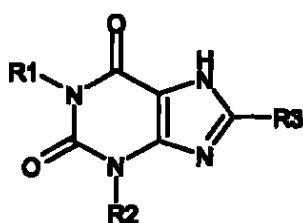
R^1 is selected from: hydrogen and C_{1-4} alkyl which may be optionally substituted with one or more groups selected from CN and CF_3 ;

R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-10} alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl;

and R^3 is selected from halogen and CN;

for use in the manufacture of a medicament for treating diabetic dyslipidaemia, mixed dyslipidaemia, heart failure, hypercholesterolaemia, cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridaemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidaemia, anorexia nervosa, obesity, coronary artery disease, thrombosis, angina, chronic renal failure or stroke.

12. A method for the treatment of a human or animal subject having a condition where under-activation of the HM74A receptor contributes to the condition or where activation of the receptor will be beneficial, which method comprises administering to said human or animal subject an effective amount of an entity selected from: a compound of Formula (II)



(II)

and a physiologically functional derivative thereof, wherein

R^1 is selected from: hydrogen and C_{1-4} alkyl which may be optionally substituted with one or more groups selected from CN and CF_3 ;

R^2 is selected from: C_{2-10} unsubstituted alkyl, C_{1-10} alkyl substituted with one or more groups selected from fluorine and CN, C_6 alkenyl, unbranched C_4 alkenyl, and C_{1-4} alkyl substituted with cycloalkyl;

and R^3 is selected from halogen and CN;

13. A method according to claim 12 wherein the human or animal subject has a disorder of lipid metabolism including dyslipidaemia or hyperlipoproteinaemia or an inflammatory disease or condition.

14. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1-7 and one or more physiologically acceptable diluents, excipients or carriers.

15. A combination for administration together or separately, sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations, said combination comprising a compound according to any one of claims 1-7 together with another therapeutically active agent.

5

16. A pharmaceutical formulation comprising:

- (I) a compound according to any one of claims 1-7;
- (II) one or more active ingredients selected from statins, fibrates, bile-acid binding resins and nicotinic acid; and
- (III) one or more physiologically acceptable diluents, excipients or carriers.

10

17. A method for the preparation of a compound according to any one of claims 1-7 in which R³ is halogen, the method comprising:

- (I) alkylation at N1 or N3, or dialkylation at N1 and N3 of an N7 protected xanthine;
- (II) halogenation at C8; and
- (III) de-protection;

15

In any order providing de-protection is carried out after alkylation.

20

NUEVOS COMPUESTOS

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

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

La inhibición observada de HSL por el tratamiento con ácido nicotínico está mediada por una reducción en la adenosina monofosfato cíclico (AMPC) celular causada por la inhibición mediada por la proteína G de la adenilil ciclasa. Recientemente, los receptores acoplados a la proteína G HM74 y MH74A se han identificado como receptores para el ácido nicotínico (solicitud de patente PCT

WO02/84298; Wise et al. J. Biol Chem., 2003, 278 (11), 9869-9874). La secuencia de ADN de HM74A humano puede encontrarse en el Genbank; número de acceso AY148884. Dos documentos adicionales confirman este descubrimiento (Tunaru et al. Nature Medicine, 2003, 9(3), 352-255 y Soga et al. Biochem Biophys Res Commun., 2003, 303 (1) 364-369), sin embargo, la nomenclatura difiere ligeramente. En el documento de Tunaru, lo que se denomina HM74 humano es realmente HM74A y en el documento de Soga HM74b es idéntico a HM74A. Las células transfectadas para expresar MH74A y/o HM74 adquieren la capacidad de inducir respuestas mediadas por la proteína G G_i después de la exposición al ácido nicotínico. En ratones que carecen del homólogo de HM74A (m-PUMA-G), el ácido nicotínico no puede reducir los niveles plasmáticos de NEFA.

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

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

Sumario de la Invención

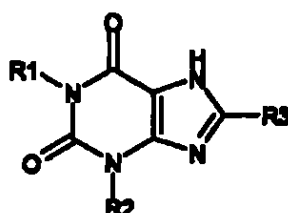
La presente invención proporciona derivados de xantina terapéuticamente activos y el uso de estos derivados en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que será beneficiosa la activación del receptor,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

anorexia nerviosa y obesidad. Los compuestos también pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias, como se indica adicionalmente más adelante.

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

Descripción Detallada de la Invención

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



(I)

- 10 y un derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde
- R^1 se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF_3 ;
- R^2 se selecciona entre: alquilo C_{3-10} no sustituido, alquilo C_{1-10} sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C_3 , alquenilo C_4 no ramificado, y alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo;
- 15 y R^3 se selecciona entre halógeno y CN;
- con las condiciones de que:
- (i) cuando R^3 representa Cl, y R^1 representa etilo, R^2 es distinto de propilo;
- (ii) cuando R^3 representa Br, y R^1 representa propilo, R^2 es distinto de propilo;
- 20 (iii) cuando R^3 representa Cl o Br, y R^1 representa butilo, R^2 es distinto de butilo; y
- (iv) cuando R^1 representa alquilo C_{1-4} , CH_2CN o $(CH_2)_3CF_3$, R^2 es distinto de alquilo ramificado.

Los compuestos son de utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa, en particular enfermedades del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteínemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia. Como tales, los compuestos también pueden ser beneficiosos

como agentes terapéuticos para enfermedades de las arterias coronarias, trombo-
sis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedades vasculares periféricas y
apoplejía, así como las indicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes
mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a Insulina, hiperlipidemia, anorexia
5 nerviosa y obesidad. Como tales, los compuestos de la presente Invención pueden
encontrar utilidad como agonistas o agonistas parciales de HM74A (moduladores
de HM74A).

En realizaciones particulares, R^1 se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_{1-4} ,
 CH_2CN y $(CH_2)_3CF_3$; en realizaciones más particulares R^1 se selecciona entre:
10 hidrógeno y metilo.

En ciertas realizaciones, R^2 se selecciona entre: alquilo C_{3-10} no sustituido,
alquilo C_{1-8} con una o más sustituciones de CN, alquilo C_{1-10} con una o más
sustituciones de flúor, alquenilo C_6 , alquenilo C_4 no ramificado, y alquilo C_{1-4}
sustituido con cicloalquilo. Particularmente, R^2 se selecciona entre: alquilo C_{3-10} no
15 sustituido; $(CH_2)_{1-8}CN$; alquilo C_{2-8} con una o más sustituciones de flúor; alquenilo
 C_6 ; y alquilo C_{1-4} sustituido con cicloalquilo. Más particularmente, R^2 se selecciona
entre n-alquilo C_{4-8} no sustituido, por ejemplo pentilo; $(CH_2)_{1-3}CN$, por ejemplo,
 $(CH_2)CN$ o $(CH_2)_3CN$; alquilo C_{3-4} con una o más sustituciones de flúor, en particular
cuando el carbono terminal está totalmente saturado con flúor, por ejemplo $(CH_2)_2-$
20 $_3CF_3$; y alquenilo C_6 , en particular cuando hay un sólo un doble enlace, por ejemplo,
cuando el doble enlace está localizado entre los carbonos cuarto y quinto (alquenilo
terminal).

En realizaciones particulares, R^3 representa halógeno. Más particularmente,
 R^3 se selecciona entre cloro y bromo. Más particularmente, R^3 representa cloro.

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

Los compuestos particulares de la presente Invención incluyen
(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-yl)acetonitrilo,
30 3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
8-Cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
8-Bromo-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

- 8-Cloro-1-propil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
3-Butil-8-cloro-1-metil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
(3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-1-il)acetonitrilo,
8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
5 8-Cloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
4-(8-Cloro-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)butanonitrilo,
8-Cloro-1-etil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purina-8-carbonitrilo,
8-Cloro-3-propil-1-metil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
10 8-Cloro-3-(3-metilbutil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-propil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purina-8-carbonitrilo,
8-Cloro-3-(4-penten-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
15 8-Cloro-3-hexil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
4-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)butanonitrilo,
8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
3-Butil-8-cloro-1-etil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
[8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-1-il]acetonitrilo,
20 (8-Cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-1-il)acetonitrilo,
8-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
2,2'-(8-Cloro-2,6-dioxo-6,7-dihidro-1*H*-purina-1,3(2*H*)-diil)diacetonitrilo,
8-Cloro-1-metil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
25 8-Cloro-3-(2-ciclohexiletil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
1,3-Dibutil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purina-8-carbonitrilo,
1,3-Dibutil-8-yodo-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(4-metilpentil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(6-metilheptil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
30 8-Cloro-3-octil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-decil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(ciclohexilmetil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
(+/-)-8-Cloro-3-(3-metilpentil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,
8-Cloro-3-(2-ciclopentiletil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona,

- 8-Cloro-3-(ciclopropilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(ciclobutilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 5 8-Cloro-3-(ciclopentilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(2-ciclobutiletíl)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(4-fluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, 8-Cloro-3-(3-fluoropropil)-
 3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 10 8-Cloro-3-(5-fluoropentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 4-(8-Cloro-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)butanonitrilo,
 3-(3-Buten-1-il)-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 6-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)-2,2-dimetilhexanonitrilo, y
 8-Cloro-3-(6-fluorohexil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

- 15 A lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones
 adjuntas, las palabras "comprender" e "Incluir" y variaciones tales como "comprende",
 "que comprende", "incluye" y "que incluye" deben interpretarse de forma
 inclusiva. Es decir, estas palabras pretenden expresar la posible inclusión de otros
 elementos o números enteros no citados específicamente, cuando el contexto lo
 20 permita.

Como se usa en este documento, los términos "halógeno" o "halo" se
 refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

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

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un
 anillo hidrocarbonado que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, que comprende
 heteroátomos o dobles enlaces conjugados. Los ejemplos de cicloalquilo como se
 usa en este documento incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo y ciclohexilo.

Como se usa en este documento, el término "alquienilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene uno o más dobles enlaces.

5 Como se usa en este documento, cuando se cita un grupo como que está "sustituido" con otro grupo o que tiene "una o más sustituciones", a menos que se especifique una posición particular para tal sustitución, debe entenderse que puede realizarse una sustitución en cualquier posición en el grupo.

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

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

30 Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estereoquímica variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo o un derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para los fines de la presente invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. El disolvente usado puede ser un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Un ejemplo de un disolvente que puede usarse es agua, en cuyo caso el solvato puede citarse como un hidrato del soluto en cuestión.

Se apreciará que, para uso farmacéutico, la "sal o solvato" mencionado anteriormente será una sal o solvato farmacéuticamente adecuado. Sin embargo, pueden usarse otras sales o solvatos, por ejemplo, en la preparación de un compuesto de fórmula (I) o en la preparación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Los compuestos de fórmula (I) tienen un efecto beneficioso terapéutico potencial en el tratamiento y mejoría de los síntomas de muchas enfermedades del metabolismo de los lípidos, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteíнемia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Como tales, los compuestos también pueden ser útiles como agentes terapéuticos para la enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía.

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

Inflamatoria es reducir esta inflamación crónica y facilitar el progreso del proceso fisiológico de curación y reparación de tejidos.

Los ejemplos de enfermedades o afecciones inflamatorias para las que pueden demostrar utilidad los compuestos de la presente invención incluyen las de las articulaciones, particularmente artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, fallo de prótesis de articulaciones), del tracto gastrointestinal (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias del intestino y gastrointestinales, gastritis e inflamación de la mucosa debida a una infección, o la enteropatía provocada por fármacos anti-inflamatorios no esteroides), del pulmón, (por ejemplo, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, asma, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), del corazón (por ejemplo, miocarditis), del tejido nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple), del páncreas (por ejemplo, inflamación asociada con diabetes mellitus y complicaciones de la misma), del riñón (por ejemplo, glomerulonefritis), de la piel (por ejemplo, dermatitis, psoriasis, eccema, urticaria y lesiones por quemadura), del ojo (por ejemplo, glaucoma), así como de órganos trasplantados (por ejemplo, rechazo) y enfermedades de múltiples órganos (por ejemplo, lupus sistémico eritematoso o sepsis), y secuelas inflamatorias de infecciones virales o bacterianas, afecciones inflamatorias asociadas con la aterosclerosis y afecciones inflamatorias que aparecen después de situaciones de hipoxia o isquemia (con o sin perfusión), por ejemplo en el cerebro o en la enfermedad cardíaca isquémica.

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

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

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

Ensayos *in vitro*

- 5 Para las transfecciones transitorias, se mantuvieron células HEK293T (células HEK293 que expresaban de manera estable el antígeno T grande de SV40) en DMEM que contenía suero bovino fetal al 10% y glutamina 2 mM. Las células se sembraron en placas de cultivo de 90 ml y se cultivaron hasta una confluencia del 60-80% (18-24 h) antes de la transfección. Se subclonó HM74A humano (Nº de acceso del GenBank™ AY148884) en un vector de expresión de mamífero (pCDNA3: Invitrogen) y se utilizó para la transfección usando reactivo Lipofectamina. Para la transfección, se mezclaron 9 µg de ADN con 30 µl de Lipofectamina en 0,6 ml de Opti-MEM (Life Technologies Inc.) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de 1,6 ml de
- 10 Opti-MEM. Las células se expusieron a la mezcla de Lipofectamina/ADN durante 5 horas y después se añadieron 6 ml de suero bovino fetal al 20% (v/v) en DMEM. Las células se recogieron 48 horas después de la transfección. El tratamiento con toxina Pertussis se realizó por suplementación en medio a 50 ngml⁻¹ durante 18 horas. Todos los estudios de transfección transitoria implicaron la co-transfección
- 15 del receptor junto con la proteína G G₁₆, G_{o12}.

- Para la generación de líneas celulares estables, se usó el método anterior para transfectar células CHO-K1 sembradas en placas de seis pocillos que se desarrollaron hasta una confluencia del 30%. Estas células se mantuvieron en medio DMEM F-12 HAM que contenía un 10% de suero bovino fetal y glutamina 2
- 20 mM. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio se suplementó con 400 µg/ml de Geneticina (G418, Gibco) para la selección de las células resistentes al antibiótico. Las líneas celulares CHO-K1 clonales que expresaban de manera estable HM74A se confirmaron por mediciones de la unión de [³⁵S]-GTPγS, después de la adición de ácido nicotínico.

- 30 *Preparación de membrana P2* - Se prepararon fracciones particuladas P2 que contenían membrana plasmática a partir de pastas celulares congeladas a -80°C después de la recolección. Todos los procedimientos se realizaron a 4°C. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 1 ml de Tris-HCl 10 mM y EDTA 0,1 mM, pH 7,5 (tampón A) y por homogeneización durante 20 segundos con Ultra

Turrax seguido de pases (5 veces) a través de una aguja de calibre 25. Los lisados celulares se centrifugaron a 1.000 g durante 10 minutos en una microcentrífuga para sedimentar los núcleos y las células que no se habían roto, y se recuperaron fracciones de partículas P2 por microcentrifugación a 16.000 g durante 30 minutos.

- 5 Las fracciones de partículas P2 se resuspendieron en tampón A y se almacenaron a -80°C hasta que se requirieron.

Unión de [³⁵S]-GTP_γS - Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente en un formato de 384 pocillos basado en métodos descritos previamente (Wieland, T. y Jakobe, K.H. (1994) *Methods Enzymol.* 273, 3-13). En resumen, se preparó la dilución de compuestos convencionales o de ensayo y se añadió a una placa de 384 pocillos en un volumen de 10 μl. Las membranas (HM74A o HM74) se diluyeron en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7,4) suplementado con saponina (60 μg/ml), perlas Leadseeker WGA (Amersham, 250 μg/pocillo) y GDP 10 μM, de forma que el volumen de 20 μl añadido a cada pocillo contenía 5 μg de membranas. Se diluyó [³⁵S]-GTP_γS (1170 Ci/mmol, Amersham) (1:1500) en tampón de ensayo y se añadieron 20 μl a cada pocillo. Después de la adición del radioligando, las placas se cerraron herméticamente, se centrifugaron por pulsos y se incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. Al final del periodo de incubación, las placas se leyeron en una máquina Leadseeker (VIEW-LUX PLUS: Perkin-Elmer) para determinar los niveles de unión específica.

Ensayo *in vivo*

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

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

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

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

Purificación general y métodos analíticos:

Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando modo de ionización de electrospray positiva

[(ES+ve para dar iones moleculares MH^+ y $M(NH_4)^+$] o modo de ionización de electronebulización negativa [(ES-ve para dar iones moleculares $(M-H)^+$].

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

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

Autoprep dirigida a masas se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ de 5 μm (5 cm x 100 mm d.i.) con HCO_2H al 0,1% en agua y 95% de MeCN, 5% de agua (HCO_2H al 0,5%) utilizando las siguientes condiciones de elución en gradiente: 0-1,0 minutos 5%B, 1,0-8,0 minutos 5 $\rightarrow$ 30%B, 8,0-8,9 minutos 30%B; 8,9-9,0 minutos 30 $\rightarrow$ 95%B, 9,0-9,9 minutos 95%B, 9,9-10 minutos 95 $\rightarrow$ 0%B a un caudal de 8 ml minuto⁻¹ (Sistema 2). El colector de fracciones Gilson 202 se activó por un

10

15 Espectrómetro de Masas VG Platform tras la detección de la masa de interés.

H.p.l.c. preparativa se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ de 5 μm (10 cm x 21,2 mm d.i.) con HCO_2H al 0,1% en agua (A) y MeCN (HCO_2H al 0,5%) (B) utilizando las condiciones de elución en gradiente genéricas expresadas como

20

gradiente de "x a y" con el siguiente sistema de gradiente: 0,1-1,45 minutos x%B, 1,45-20 minutos x $\rightarrow$ y%B, 20-24 minutos y $\rightarrow$ 95%B, 24-30 minutos 95%B, 32-34 minutos 95 $\rightarrow$ x%B a un caudal de 8 ml minuto⁻¹. El colector de fracciones Gilson 233 se activó por UV (254 nm).

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

25

Strata Phenyl SPE se refiere al uso de cartuchos vendidos por Phenomenex. El compuesto se introdujo en un cartucho previamente acondicionado con MeCN y equilibrado con MeCN al 5% en agua. El compuesto se eluyó con HCO_2H al 0,1% en agua y MeCN (HCO_2H al 0,5%) en un gradiente adecuado en un

30

Combiflash Optix 10.

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

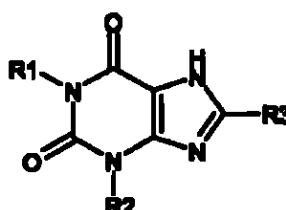
De esta manera, como un aspecto adicional de la presente invención, se

proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tales como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, 5 insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Como tales, los compuestos también se proporcionan para uso en el tratamiento de enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y apoplejía. 10

Como otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia 15 diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa y obesidad. Como tales, los compuestos también se proporcionan para uso en el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica y 20 apoplejía.

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

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



y derivados fisiológicamente funcionales del mismo, donde:

R¹ se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF₃;

R² se selecciona entre: alquilo C₂₋₁₀ sin sustituir, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C₅, alquenilo C₄ sin ramificar y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo;

5 y R³ se selecciona entre halógeno y CN.

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

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

25 En realizaciones particulares, R¹ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂CN y (CH₂)₃CF₃. En realizaciones más particulares, R¹ se selecciona entre: hidrógeno y metilo.

En ciertas realizaciones, R² se selecciona entre: alquilo C₃₋₁₀ no sustituido, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C₅, alquenilo C₄ no ramificado y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo. Particularmente, R² se selecciona entre: alquilo C₃₋₁₀ no sustituido, alquilo C₁₋₈ con una o más sustituciones de CN, alquilo C₁₋₁₀ con una o más sustituciones de flúor, alquenilo C₅, alquenilo C₄ no ramificado y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo. Más particularmente, R² se selecciona entre: alquilo C₃₋₁₀ no sustituido; (CH₂)₁₋₅CN; alquilo C₂₋₅ con una o más sustituciones de flúor, alquenilo C₅; y alquilo C₁₋₄

sustituido con cicloalquilo. Más particularmente, R^2 se selecciona entre n-alquilo C_{4-6} sin sustituir, por ejemplo, pentilo; $(CH_2)_{1-3}CN$, por ejemplo, $(CH_2)CN$ o $(CH_2)_3CN$; alquilo C_{3-4} con una o más sustituciones de flúor, en particular, cuando el carbono terminal está totalmente saturado con flúor, por ejemplo $(CH_2)_{2-3}CF_3$; y alquenilo C_5 , en particular, cuando hay sólo un doble enlace, por ejemplo, cuando el doble enlace está localizado entre los carbonos cuarto y quinto (alquenilo terminal).

En realizaciones particulares, R^3 representa halógeno. Más particularmente, R^3 se selecciona entre cloro y bromo. Más particularmente, R^3 representa cloro.

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

- (8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)acetonitrilo,
- 3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 15 8-Cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Bromo-1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-1-propil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 3-Butil-8-cloro-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 20 (3-Butil-8-cloro-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo,
- 8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 4-(8-Cloro-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)butanonitrilo,
- 8-Cloro-1-etil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 25 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo,
- 8-Cloro-3-propil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-3-(3-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 30 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo,
- 8-Cloro-3-(4-penten-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 8-Cloro-3-hexil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
- 4-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)butanonitrilo,
- 8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,

- 3-Butil-8-cloro-1-etil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 [8-Cloro-3-(2-ciclopropiletil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il]acetonitrilo,
 (8-Cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo,
 8-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 5 8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 2,2'-(8-Cloro-2,6-dioxo-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-dili)diacetonitrilo,
 8-Cloro-1-metil-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(2-ciclohexiletil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo,
 10 1,3-Dibutil-8-yodo-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(4-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(6-metilheptil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-octil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-decil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 15 8-Cloro-3-(ciclohexilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 (+/-)-8-Cloro-3-(3-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(2-ciclopentiletil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(ciclopropilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilbutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 20 (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(ciclobutilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(ciclopentilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(2-ciclobutilietil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 25 8-Cloro-3-(4-fluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(3-fluoropropil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 8-Cloro-3-(5-fluoropentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 4-(8-Cloro-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)butanonitrilo,
 3-(3-Buten-1-il)-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona,
 30 6-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)-2,2-dimetilhexanonitrilo,
 8-Cloro-3-(6-fluorohexil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona, y
 8-cloro-3-etil-1-metil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

Se entenderá que este aspecto de la presente invención incluye cualquier combinación de realizaciones particulares y abarca todas las combinaciones de

sustituyentes particulares descritos en este documento anteriormente para los compuestos de Fórmula (II).

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

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un método para el tratamiento de un ser humano o un animal con una afección en la que la inactivación del receptor HM74A contribuye a la afección o en la que la activación del receptor será beneficiosa, comprendiendo el método administrar a dicho ser humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

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

Más particularmente, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o

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

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

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

formularse con el modulador de HM74A como una formulación monodosis, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del modulador de HM74A.

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

De acuerdo con la invención también se proporciona un proceso para la preparación de tal composición farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades discretas tales como cápsulas, sellos, grageas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de un modulador de HM74A; en forma de polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en
15 aceite. En general, las formulaciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el modulador activo de HM74A con un vehículo líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos del modulador de HM74A opcionalmente con uno o más ingredientes
20 auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o tensioactivo/agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando, en una máquina adecuada, el compuesto en polvo humedecido con
25 un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agente aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz,
30 fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o almidón glicolato sódico; o agentes humectantes tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales

pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como

5 agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no

10 acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol) según sea apropiado.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sub-lingual) incluyen

15 grageas que comprenden un modulador de HM74A en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el modulador de HM74A en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración

20 parenteral convenientemente comprenden preparaciones acuosas estériles de un modulador de HM74A. La formulación puede ser isotónica con la sangre del receptor para el que está destinada. Estas preparaciones podrían administrarse por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Tales preparaciones pueden

25 prepararse convenientemente mezclando el modulador de HM74A con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contendrán de 0,1 a 5% p/p del modulador de HM74A.

De esta forma, las formulaciones de la presente invención adecuadas para

30 administración parenteral que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención pueden formularse para administración parenteral por inyección en embolada o infusión continua y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas pre-rellenadas, o en recipientes multidosis con un conservante añadido.

- Las composiciones pueden tomar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la toxicidad. Como alternativa, el Ingrediente activo puede
- 5 estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso. La presentación sólida seca puede prepararse introduciendo un polvo estéril asépticamente en recipientes estériles individuales o introduciendo una solución estéril asépticamente en cada recipiente y liofilizando.
- 10 Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios monodosis. Éstos pueden prepararse mezclando un modulador de HM74A con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao o glicéridos, y después moldeando la mezcla resultante.
- Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica en la piel pueden tomar
- 15 la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El modulador de HM74A generalmente está presente a una concentración de 0,1 a 15% p/p de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.
- 20 En la expresión "administración tópica", como se usa en este documento, se incluye la administración por insuflación e inhalación. Los ejemplos de diversos tipos de preparación para administración tópica incluyen pomadas, cremas, lociones, polvos, supositorios vaginales, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, o gotas (por ejemplo, gotas
- 25 oculares o nasales).
- Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados y/o disolventes. Tales bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de arachis o aceite de
- 30 ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes que pueden usarse incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetostearyllico, polietilenglicoles, cera microcristalina y cera de abejas.
- Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores,

agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Pueden formarse polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más
5 agentes de dispersión, agentes solubilizantes o agentes de suspensión.

Las composiciones de pulverización pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde recipientes presurizados, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-
10 heptafluoropropano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina, pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como
15 lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo en combinación con otras clases de fármacos dislipídicos (por ejemplo, estatinas, fibratos, resinas de unión a ácidos biliares o ácido nicotínico).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación
20 con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, en combinación con otras clases de fármacos dislipídicos, por ejemplo, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), fibratos, resinas de unión a ácidos biliares o ácido nicotínico. De esta manera, en un aspecto adicional, la invención
25 proporciona el uso de tal combinación en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa, y el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para la
30 terapia de combinación de trastornos del metabolismo de lípidos, incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, tal como dislipidemia diabética y dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa

u obesidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

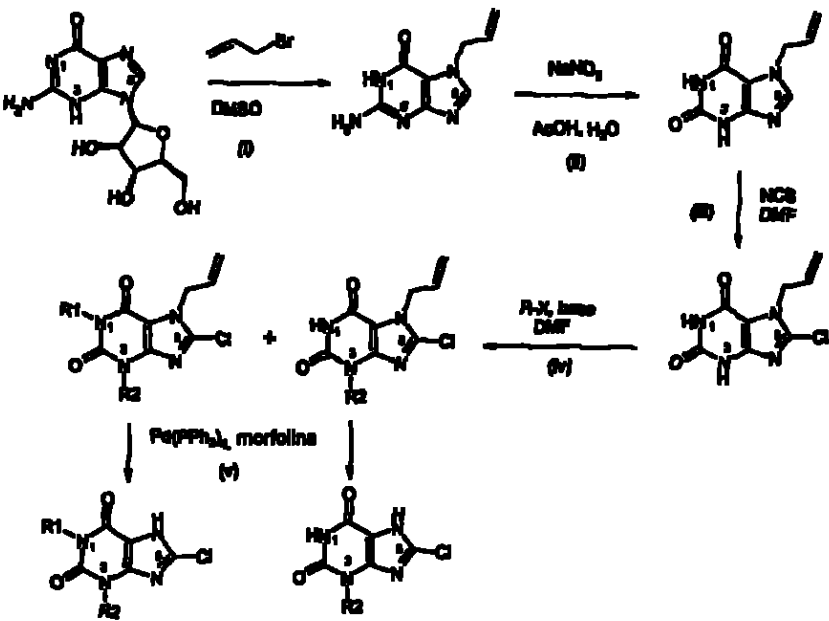
129
102

adicional de esta invención.

Proceso A

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

5



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

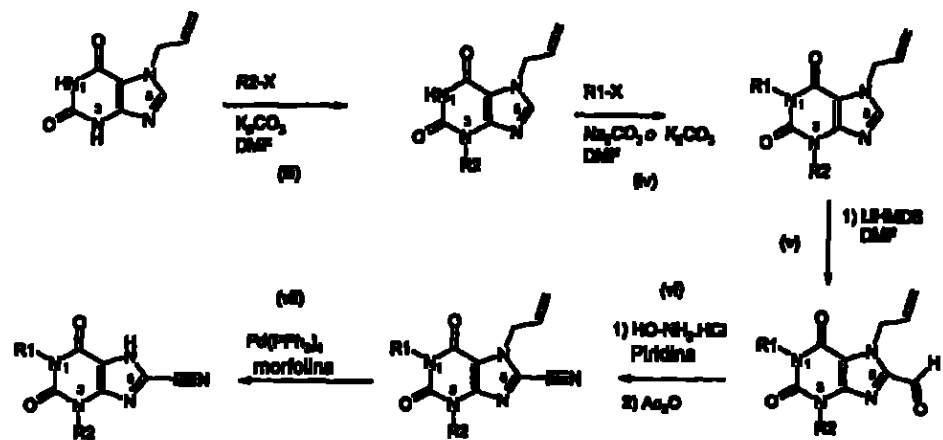
10

Proceso B:

Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R³ es CN comprende las etapas (I) e (II) del

15 Proceso A seguido de:

123
103



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

Proceso C:

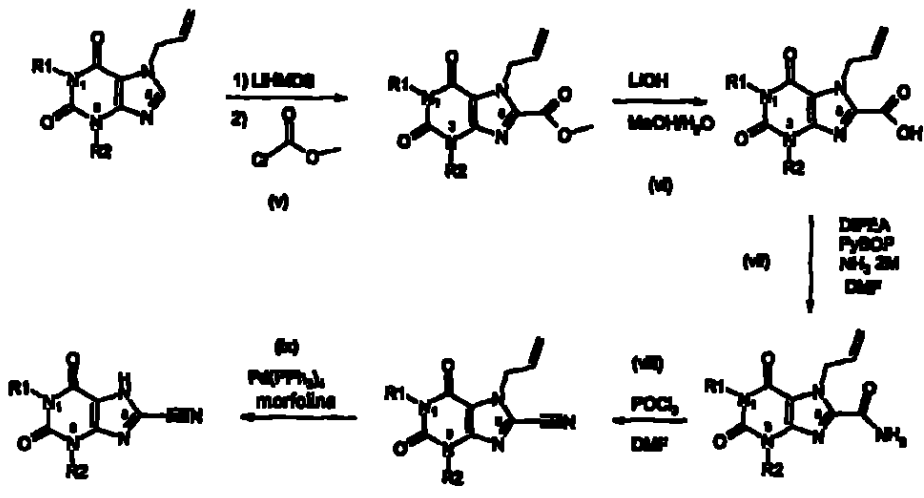
Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R³ es Cl o Br comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso B seguido de:



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

Proceso D:

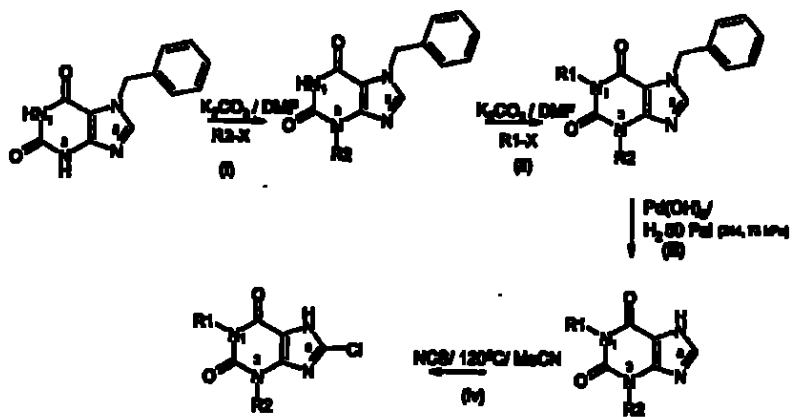
Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R³ es CN, comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso B seguido de:



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

Proceso E:

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

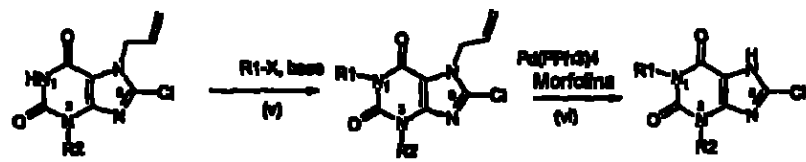


- 10 i) Alquilación en N3
- ii) Alquilación en N1
- iii) Desbencilación
- iv) Cloración en C8

15 Proceso F:

Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de

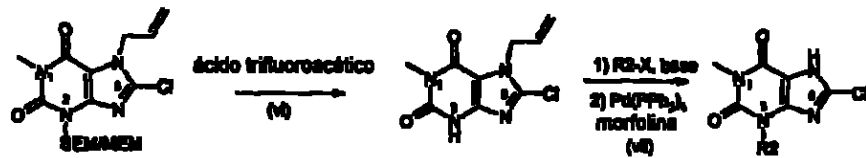
fórmula (I) o de fórmula (II), en las que R¹ es distinto de R² y R³ es Cl, comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso A seguido de:



- v) Alquilación en N1
- 5 vi) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

Proceso G:

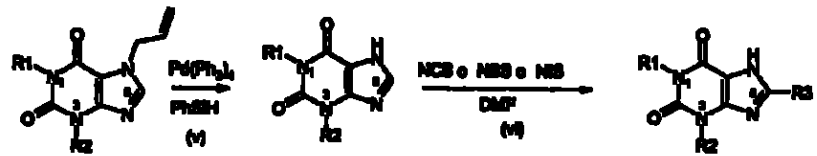
Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R¹ es diferente de R² y R³ es Cl, comprende las etapas (i) a (v) del Proceso F (donde R² del proceso F es específicamente SEM o MEM) seguido de:



- vi) Escisión del grupo protector de MEM o SEM
- vii) Alquilación en N3 seguido de la retirada del catalizador de paladio del grupo alilo

Proceso H:

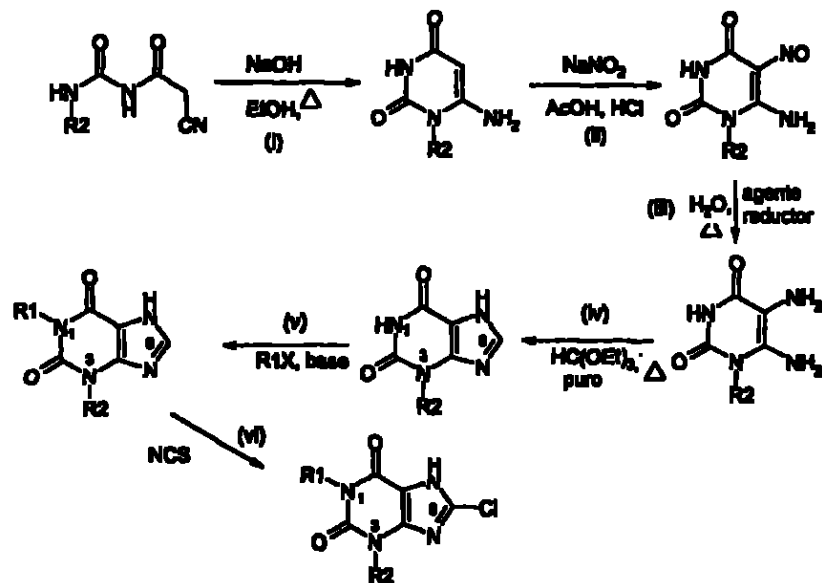
Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), en las que R³ es Cl, Br, I o F, comprende las etapas (i) a (iv) del Proceso B seguido de:



- v) Retirada del catalizador de paladio del grupo alilo
- 20 vi) Halogenación en C8 usando NCS, NBS o NIS

Proceso I:

Un proceso de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) en las que R^1 es H o alquilo, R^2 es alquilo y R^3 es Cl, comprende:



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

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

15 ABREVIATURAS

THF Tetrahidrofurano

Ac Acetilo

DCM Diclorometano

DMEM Medio Eagle Modificado de Dulbecco

20 HEPES Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico

DMSO Dimetilsulfóxido

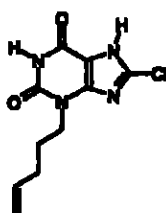
NBS N-bromosuccinimida

	NCS	N-clorosuccinimida
	NIS	N-yodosuccinimida
	DMF	Dimetilformamida
	LiHMDS	Hexametildisilamida de litio
5	DBAD	Azodicarboxilato de dibencilo
	DIPEA	Dilisopropiletilamina
	PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazo-1-iloxitripirrolidinofosfonio
	MEM	Metoxietiloximetilo
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
10	TFA	Ácido trifluoroacético
	TA	Temperatura ambiente
	Δ	Calor

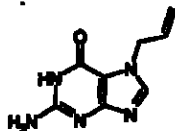
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención:

Ejemplo Sintéticos

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

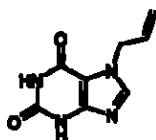


- a) **2-Amino-7-(2-propen-1-il)-1,7-dihidro-1H-purin-6-ona**

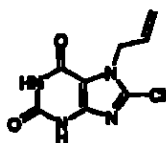


- Una mezcla de guanosina (20 g, 0,071 mol), bromuro de alilo (14,7 ml, 0,169 mmol) y DMSO anhidro (100 ml) se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se añadió HCl concentrado (50 ml al 37%) en una porción, la mezcla se agitó durante 45 minutos y después se vertió en MeOH (600 ml).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

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

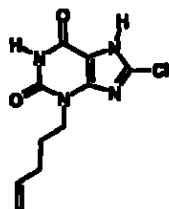


- Una mezcla de 2-amino-7-(2-propen-1-il)-1,7-dihidro-8H-purin-6-ona (40 g, 0,209 mol) en AcOH (800 ml) y agua (100 ml) se calentó a 55°C. Se añadió gota a gota nitrito sódico (57,74 g, 0,837 mmol) en agua (100 ml). Cuidado; humos tóxicos. Después de que se completase la adición (aproximadamente 25 minutos), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a aproximadamente 1/3 de su volumen original. Se añadió agua (500 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo se lavó con agua y después se secó a 50°C sobre P₂O₅ y al vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título (17,20 g). La fracción acuosa se concentró y se añadió agua (100 ml). El sólido resultante se filtró de nuevo y se secó. Esto dio más compuesto del título (2,31 g). Producto combinado (19,52 g, 49%). m/z 193,2 [MH⁺].
- c) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

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

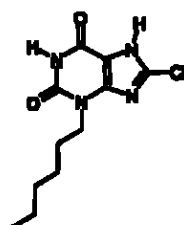


- Se disolvió 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,10 g, 0,44 mmol) en DMF (1,5 ml) que contenía carbonato sódico (0,12 g, 0,49 mmol) y

109

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

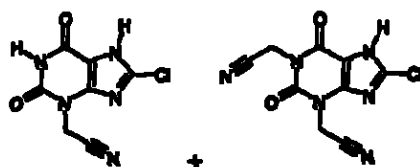
Ejemplo 2: 8-Cloro-3-hexil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



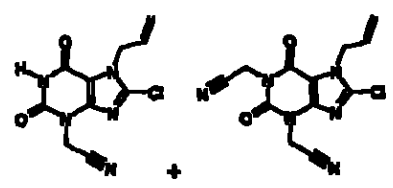
15 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 1, usando yoduro de hexilo para producir el compuesto del título.

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

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



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



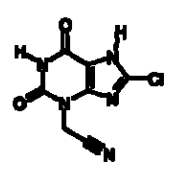
Una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (0,445 g, 2,0 mmol) en DMF (8 ml) se trató con carbonato sódico (0,18 g, 1,7 mmol) y bromoacetnitrilo (0,1 ml, 1,4 mmol). La mezcla agitada se calentó a 70°C durante 3 horas, después se enfrió a 50°C y se trató con más bromoacetnitrilo (0,08 ml, 0,8 mmol). La mezcla se mantuvo a 50°C durante 2 horas más y después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y después de 20 minutos, el sólido precipitado resultante (8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona sin reaccionar) se retiró por filtración y se lavó con más diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/ciclohexano como eluyente en una elución en gradiente de 1:3 a 4:1 para producir los dos compuestos del título:

[8-Cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il]acetnitrilo
Sólido blanco (0,084 g, 16%); m/z 266 [MH⁺].

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

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

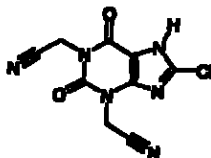
b) (8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il)acetnitrilo



Una solución de [8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-1,2,6,7-tetrahidro-3*H*-purin-3-il]acetnitrilo (0,084 g, 0,32 mmol) en THF (5 ml) se desgasificó por la aplicación sucesiva de vacío y presión de nitrógeno a la mezcla de reacción. Posteriormente, la solución se trató con morfollina (0,3 ml, 3,4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03 g, 0,33 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (3 ml) y cloroformo (5 ml). La mezcla se

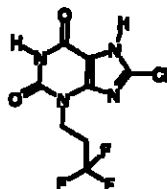
separó y la fase orgánica se evaporó. El producto se purificó del residuo usando HPLC dirigida a masas, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,018 g, 25%). RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 4,95 (s, 2H), 11,49 (s, 1H), 14,63 (s a, 1H); m/z 226 [MH^+].

- 5 c) 2,2'-(8-Cloro-2,6-dioxo-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-dii)diacetonitrilo



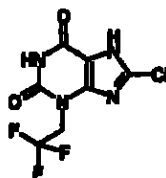
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2,2'-(8-cloro-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-6,7-dihidro-1H-purina-1,3(2H)-dii)acetonitrilo usando las condiciones descritas para la síntesis de 8-(cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-il)acetonitrilo para producir el compuesto del título en forma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

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



- 15 Se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 3 usando 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano como agente de alquilación para producir el compuesto del título. RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 2,64-2,76 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 11,30 (s, 1H), 14,46 (s a, 1H); m/z 283 [MH^+].

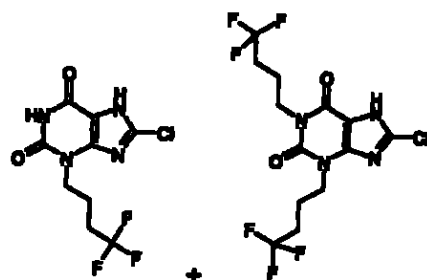
Ejemplo 6: 8-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



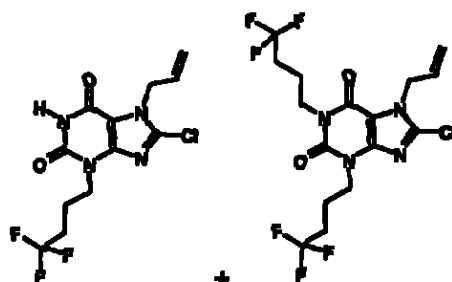
- 20 Se preparó de una forma similar al Ejemplo 3 usando 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano como agente de alquilación y bicarbonato sódico como base para producir el compuesto del título. RMN δ_H (400 MHz, d^4 -MeOD) 4,68 (c, 2H, $J = 8,5$ Hz); m/z 287,1 [$M-H$].

112

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



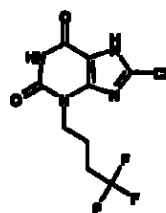
- a) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona y 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

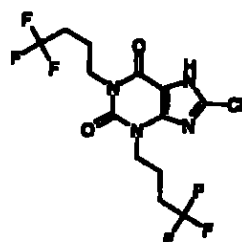
El filtrado reducido se cromatografió sobre sílica, columna de SPE (20 g). La elución con ciclohexano:acetato de etilo (10:1 a 2:1) produjo 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona en forma de un jarabe (480 mg, 16%). m/z 447 [MH⁺].

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



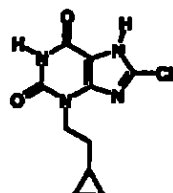
Se desgasificaron 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (84 mg, 0,25 mmol) y morfolina (250 μ l, 2,5 mmol) con nitrógeno en tetrahidrofurano (3 ml), después se añadió tetra-
 5 quis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y éter para producir la sal de morfolina del compuesto del título (59 mg). Ésta se trató con HCl 2 N y metanol y los disolventes se evaporaron a sequedad para producir, antes de la redisolución en DMSO/MeOH y de la
 10 purificación por HPLC preparativa usando un gradiente de 10 a 40%, el compuesto del título (11 mg, 14,9%). RMN δ_H (400 MHz, d^4 -MeOD) 1,92-2,03 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 7 Hz); m/z 297 [MH^+].

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

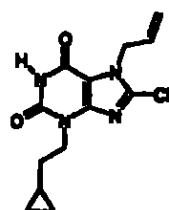


Se desgasificó 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-1,3-bis(4,4,4-trifluorobutil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (478 mg, 1,1 mmol) y morfolina (397 μ l, 11 mmol) con nitrógeno en tetrahidrofurano (10 ml) y después se añadió tetra-
 15 quis(trifenilfosfina)paladio (0) (123 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se separó y se redujo para dar el producto bruto. Éste se purificó por SPE de aminopropilo (5 g) seguido de re-
 20 cristalización en acetonitrilo para producir el compuesto del título (75,5 mg, 16,9%). RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,96-2,13 (m, 4H), 2,15-2,29 (m, 4H), 4,15-4,23 (m, 4H), 12,94 (s a, 1H); m/z 407 [MH^+].

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



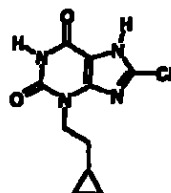
a) 8-Cloro-3-(2-ciclopropiletíl)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



Se agitaron 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,64 mmol), carbonato sódico (844 mg, 7,9 mmol) y metanosulfonato de 2-ciclopropiletilo (1,19 g, 7,3 mmol) en dimetilformamida (25 ml, seca) durante dos días a 80°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico (2 N) y salmuera, se secó (MgSO₄) y después se evaporó a sequedad. El producto bruto se trituró con éter y el sólido se recogió por filtración para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,86 g, 49%).

m/z 295 [MH⁺].

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

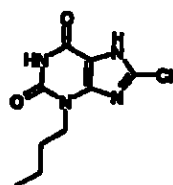


Se desgasificaron 8-cloro-3-(2-ciclopropiletíl)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (74 mg, 0,25 mmol) y morfolina (220 µl, 2,5 mmol) con nitrógeno en tetrahidrofurano (3 ml) y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y éter para producir la sal de morfolina del compuesto del título (52 mg). Ésta se trató con HCl 2 N y metanol y los disolventes se evaporaron a sequedad antes de la re-disolución en DMSO/MeOH y de la purificación por

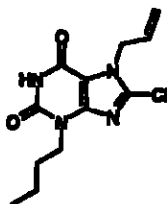
HPLC preparativa usando un gradiente de 10 a 40% para dar el compuesto del título (22 mg, 34,6%).

RMN δ_H (400 MHz, d^4 -MeOD) 0,00-0,05 (m, 2H), 0,37-0,43 (m, 2H), 0,67-0,77 (m, 1H), 1,61 (c, 2H, $J = 7$ Hz), 4,06-4,11 (m, 2H); m/z 255 [MH^+].

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

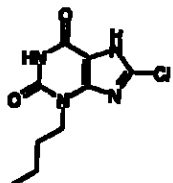


a) 3-Butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

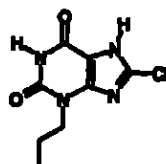
b) 3-Butil-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



Una solución de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,35 mmol) en THF anhidro (4 ml) y DMSO anhidro (0,4 ml) se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0,053 mmol). La mezcla se degasificó a vacío suave, se añadió morfina (308 μ l, 3,5 mmol) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La solución amarilla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y

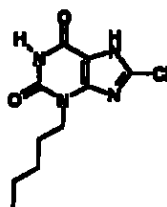
EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5%/MeOH. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 0,89 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 11,17 (s, 1H), 14,37 (s a, 1H); m/z 243,3 [MH^+].

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

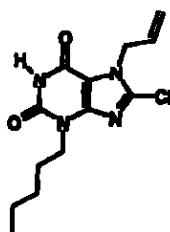


Se disolvieron 3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (J. Med. Chem., 1993, 36 (10), 1380-8) (0,3 g, 1,5 mmol) y N-clorosuccinimida (0,21 g, 1,5 mmol) en DMF (5 ml) y la solución se agitó durante 5 h. La solución se concentró y los residuos sólidos se lavaron con metanol y se filtraron para proporcionar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

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



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

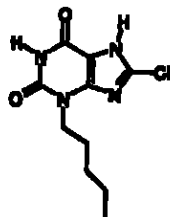


A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,44 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió carbonato sódico (0,051 g, 0,484 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se

añadió yoduro de pentilo (0,063 ml, 0,484 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron.

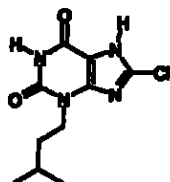
- 5 La purificación por SPE (Si, 5 g) eluyendo con 4:1 de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (96 mg, 74%); m/z 297,2 $[\text{MH}^+]$.

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

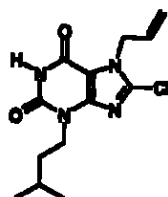


- Un matraz que contenía tetraakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (56 mg, 0,049 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno, antes de la adición de una solución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (96 mg, 0,323 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) seguido de DMSO (0,1 ml) y morfina (0,28 ml, 0,049 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl ac. 2 M (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación se realizó con un cartucho de SPE de aminopropilo (2 g) cargando y lavando con metanol y después eluyendo el producto con ácido acético al 5% en metanol. La evaporación de las fracciones que contenían el producto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 33%). RMN; δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 0,85 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,57-1,67 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,19 (s, 1H), 14,38 (s a, 1H); m/z 257,2 $[\text{MH}^+]$.
- 10
15
20

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

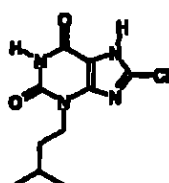


- 25 a) 8-Cloro-3-(3-metilbutil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



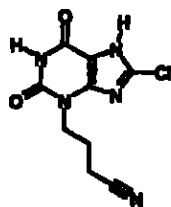
Una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,6 mmol) en DMF (40 ml) se trató con carbonato sódico (0,9 g, 8,5 mmol) y 1-bromo-3-metilbutano (1,04 g, 6,9 mmol). La mezcla agitada se calentó a 50°C durante 18 horas y después se enfrió y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y ciclohexano para dar el producto en forma de un sólido blanco que se retiró por filtración y se secó. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco m/z 297 $[MH^+]$.

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



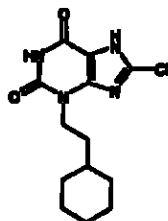
Una solución de 8-cloro-3-(3-metilbutil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,074 g, 0,25 mmol) en THF (2 ml) se trató con morfolina (0,035 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se desgasificó por la aplicación de forma alterna y repetida de vacío y nitrógeno al recipiente de reacción. Después, la mezcla se trató con una solución de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,026 mmol) en THF desgasificado (0,5 ml). Después de 2 horas, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 ml) y éter dietílico (3 ml). El producto precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,036 g, 58%). RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO); 0,91 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz), 1,47-1,62 (m, 3H), 3,87 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 11,19 (s a, 1H), 14,38 (s a, 1H), m/z 259 $[MH^+]$.

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



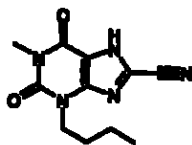
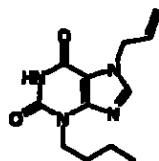
Se preparó como en el ejemplo 13 usando 4-bromobutironitrilo como agente de alquilación. RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO); 1,89-2,00 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,95 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 11,25 (s a, 1H), 14,40 (s a, 1H); m/z 254 [MH^+].

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

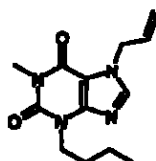


Se agitó 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,442 mmol) con carbonato sódico (52 mg, 0,488 mmol) en DMF seca (3 ml) durante 30 minutos. Se añadió bromuro de ciclohexiletilo (93 mg, 0,488 mmol) y la mezcla se agitó a 37-40°C en una atmósfera de nitrógeno durante 65h, seguido de calentamiento a 90°C durante 18 h. Después de enfriar, la solución se desgasificó por evacuación e introducción de nitrógeno varias veces y se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (76 mg, 0,066 mmol) y morfolina (0,385 ml, 4,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadieron cantidades adicionales de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,043 mmol) y morfolina (0,2 ml) y se continuó agitando durante 1 h más. Se añadieron acetato de etilo y HCl acuoso 2 M (aprox. 10 ml de cada uno) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se disolvió en THF y se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo de 5 g. El cartucho se lavó con THF seguido de MeOH y el producto ácido se eluyó con AcOH en MeOH (5% incrementando al 10%). El producto obtenido de esta forma se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa para proporcionar el compuesto del título, 5,5 mg, 3%.

RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 0,80-0,95 (m, 2H), 1,05-1,35 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 3,86 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 11,07 (s, 1H), no se observó un intercambiable. m/z 297 (MH^+).

120
120**Ejemplo 16: 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo****a) 3-Butil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona**

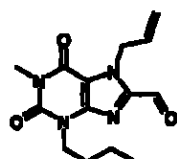
- 5 Una solución agitada de 7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (10 g, 52 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se trató con K_2CO_3 (7,91 g, 57,2 mmol) y, después de 10 minutos, con Bul (8,51 ml, 57,2 mmol). Después de reaccionar durante 2 días, la mezcla de reacción se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino. Éste se lavó con ciclohexano caliente y se secó al vacío para dar el compuesto del título (8,87 g, 68%); m/z 249,3 $[MH^+]$.

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

- 15 Una solución agitada de 3-butil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,0 g, 4,03 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató con Na_2CO_3 (470 mg, 4,43 mmol) seguido de yoduro de metilo (275 μ l, 4,43 mmol). La mezcla se calentó a 35°C durante 17 horas. Se añadieron K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol) y yoduro de metilo (275 μ l, 4,43 mmol) y después se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un aceite amarillo/pardo (1,24 g). El producto se purificó por SPE de sílice (10 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,11 g, cuant.); m/z 263,3 $[MH^+]$.

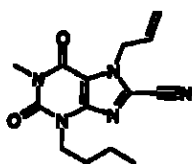
131
121

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



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

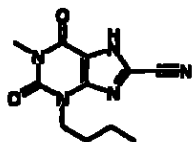
d) 3-Butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo



Una solución de 3-butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbaldehído en piridina anhidra (5 ml) se trató con hidrocloreto de hidroxilamina (63 mg, 0,91 mmol) y se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar, se concentró y se trató con anhídrido acético (5 ml), y después se calentó a 100°C durante 2,5 horas y a 125°C durante 45 minutos. La mezcla se dejó enfriar de nuevo y después se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un residuo amarillo (230 mg, bruto, 114%); m/z

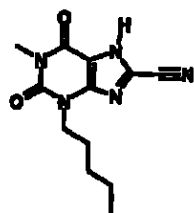
288,3 [MH⁺].

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

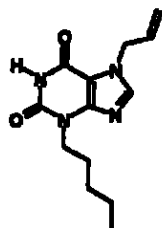


- Una solución de 3-butil-1-metil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purina-8-carbonitrilo (230 mg, 0,80 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMSO anhidro (0,5 ml) se trató con Pd(PPh₃)₄ (185 mg, 0,16 mmol). La mezcla se degasificó a vacío suave, se añadió morfina (898 μl) y se dejó agitar a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La solución amarilla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de amino-propilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5% y después con mezclas de AcOH al 10%, 20% y 30%/MeOH. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir un sólido amarillo pálido (118 mg). Éste se lavó con MeOH y el compuesto del título, un sólido blanco, se recogió por filtración y se secó al vacío (55 mg, 28%). RMN δ_H (400 MHz, d⁶-DMSO) 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,98 (t, 2H, J = 7 Hz), no se observó NH a δ_H 15; m/z 248,2 [MH⁺].

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



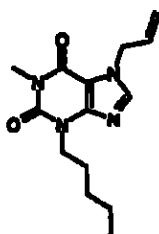
- 20 a) 3-Pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



Se agitaron 7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (0,61 g, 3,2 mmol), carbonato sódico (0,60 g, 5,7 mmol) y yoduro de pentilo (0,64 g, 3,2 mmol)

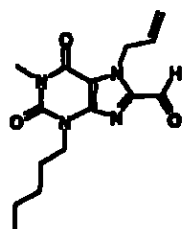
en DMF (5 ml) a 50°C durante 18 h. La solución se enfrió, se separó entre acetato de etilo y salmuera y los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía sobre sílice (elución en gradiente de diclorometano a 5:1 de diclorometano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,47 g, 56%). m/z 263 [MH^+].

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



Se agitaron 3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (0,20 g, 0,76 mmol), carbonato potásico (0,4 g, 2,9 mmol) y yoduro de metilo (0,5 ml, 4,9 mmol) y se calentaron a 50°C en DMF (5 ml) durante 3 horas. La solución se dejó enfriar y se separó entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 100%). m/z 277 [MH^+].

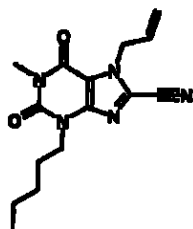
c) 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purina-8-carbaldehído



A 1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (1,05 g, 3,6 mmol) en THF (15 ml) a -78°C se le añadió LHMDS (4 ml, 1 M en hexano, 4 mmol) durante 10 minutos y la solución se agitó durante 0,5 h. Se añadió DMF (0,5 ml) y la solución se agitó a -78°C durante 0,5 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente con el baño de refrigeración durante 2 h. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 N (3 ml) y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se cromatografió sobre sílice (elución en gradiente: diclorometano a 5:1 de diclorometano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título en

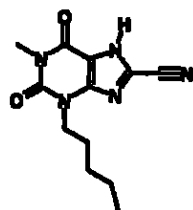
forma de un sólido blanco (0,35 g, 30%). m/z 305 $[MH^+]$.

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



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

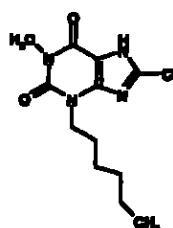
e) 1-Metil-2,6-dioxo-3-pentil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo



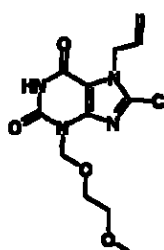
15 Se disolvieron 1-metil-2,6-dioxo-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carbonitrilo (0,17 g, 0,56 mmol) y morfina (0,6 ml, 6,7 mmol) en THF (5 ml) que contenía DMSO (0,5 ml). El matraz que contenía la solución se puso al vacío y el aire se reemplazó por nitrógeno (x3). Se añadió tetra-
20 quis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,13 g, 0,11 mmol) y la solución se agitó durante 2,5 h. La solución se separó entre acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y los extractos orgánicos se aislaron y se lavaron con salmuera (3 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos se lavaron con una solución de hidróxido sódico 2 N (2 x 10 ml) y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo
25 con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para producir el compuesto del título (0,026 g, 18%).

RMN; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,92 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,32-1,43 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,15 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,35 (s a, 1H); m/z 262 [MH^+].

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

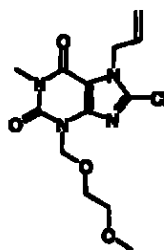


- 5 a) 8-Cloro-3-([2-(metiloxi)etil]oxi)metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



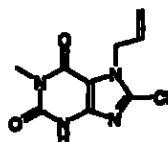
A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (6 g, 26,5 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió carbonato sódico (3,09 g, 29,15 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metoxietoximetilo (3,03 ml, 26,5 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), el extracto acuoso se extrajo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido se retiró por filtración. La concentración del filtrado produjo un aceite pardo claro que se absorbió en sílice y se purificó por SPE (Si, 50 g) eluyendo con un gradiente de 1:1 de EtOAc/ciclohexano a EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 g, 24%), m/z 315,2 [MH^+].

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



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

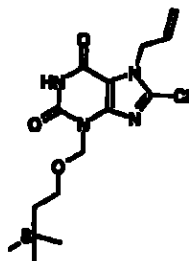
c) 8-Cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



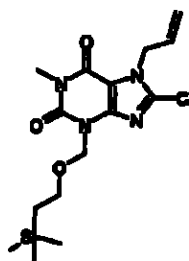
A una solución de 8-cloro-1-metil-3-([2-(metiloxi)etil]oxi)metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (2,9 g, 6,37 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió HCl 5 M (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después, la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

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

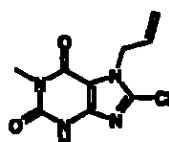
a) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



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

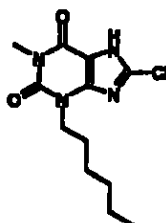


- A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (3,14 g, 8,82 mmol) en DMF (50 ml) se añadió yoduro de metilo (0,659 ml, 10,58 mmol) y carbonato de cesio (3,45g, 10,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura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



A una solución de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (2,99 g, 8,08 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10 ml) y la reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se concentró y el residuo se trató con más DCM y se evaporó una vez más. La purificación por SPE (Si) eluyendo con 1:9-4:1 de acetato de etilo/ciclohexano produjo un producto impuro (1,31 g) que se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con carbonato potásico ac. sat. (20 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se repartió entre agua que contenía HCl 2 M (1 ml) y acetato de etilo. El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título, 0,87% (45%); *m/z* 241,1 [MH⁺].

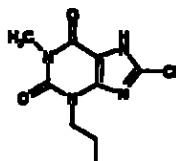
d) 8-Cloro-3-hexil-1-metil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



A una solución de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (100 mg, 0,42 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió carbonato sódico (58 mg, 0,54 mmol) y, después de 10 minutos de agitación, se le añadió yoduro de hexilo (0,08 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 90 horas. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno (x3), se añadió morfina (0,37 ml, 4,3 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl ac. 2 M (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE de aminopropilo (5 g) cargando el compuesto del título y lavando con MeOH antes de la elución del producto con AcOH al 5%/MeOH produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85 mg, 54%). RMN; δ_H (400 MHz, d⁶-

DMSO) 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,23-1,33 (m, 6H), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,46 (s a, 1H); m/z 285,3 [MH⁺].

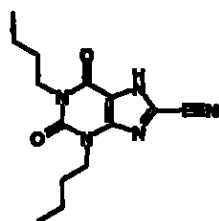
Ejemplo 19: 8-Cloro-1-metil-3-propil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

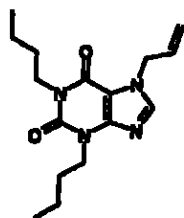
RMN; δ_H (400 MHz, d⁶-DMSO) 0,87 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,61-1,73 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,89 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,45 (s a, 1H), m/z 243 [MH⁺].

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



10

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



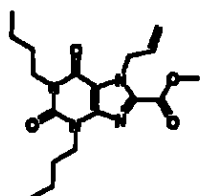
15

Una solución de 1,3-di-N-butil xantina 810 g, 38 mmol) en DMF anhidra (80 ml) se trató con K₂CO₃ (5,2 g, 38 mmol) seguido de bromuro de alilo (3,6 ml, 42 mmol). La mezcla se calentó a 55°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Se añadieron unos pocos mililitros de HCl (ac.) 2 M para ayudar a la separación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (12,23 g, 108%).m/z 305,3 [MH⁺].

20

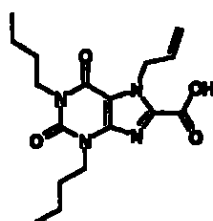
b) 1,3-Dibutil-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-il)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-

carboxilato de metilo



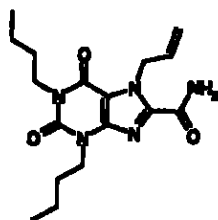
Una solución de 1,3-dibutyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,0 g, 9,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se enfrió a -50°C y se trató con LiHMDS (18 ml de una solución 1,0 M en THF, 17,8 mmol). Después de 1 hora a -50°C se añadió cloroforniato de metilo (1,9 ml, 24,6 mmol) y la mezcla se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

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



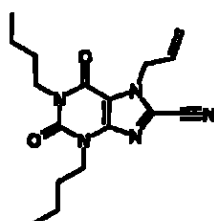
Una solución agitada de 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-8-carboxilato de metilo (1,30 g, 3,6 mmol) en MeOH (15 ml) se trató con LiOH (215 mg) y agua (1,5 ml). Después de 3 horas a ta, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a aprox. pH 5 con HCl (ac.) 2 M.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

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



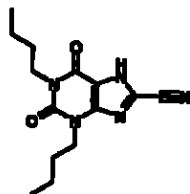
Una solución agitada de ácido 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purina-8-carboxílico (1,09 g, 2,9 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se trató secuencialmente con DIPEA (1,1 ml), PyBOP y NH_3 2 M (3,6 ml). Después de 2 horas, la mezcla del producto se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (ac.) y salmuera, después se secó (MgSO_4) y se concentró, dando un aceite naranja (aprox. 2 g). El producto se purificó por cromatografía Biotage™ eluyendo con mezclas de EtOAc al 5%→40%/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar la amida pura al 90% (790 mg, 78%). m/z 392,3 $[\text{M}+\text{ácido fórmico-H}]^+$.

e) 1,3-Dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purina-8-carbonitrilo



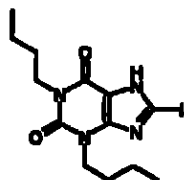
Una solución de 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purina-8-carboxamida (300 mg) en DMF anhidra (7 ml) a 0°C se trató gota a gota con POCl_3 (237 μl). El baño de hielo se retiró y después de 2 horas, la mezcla se repartió entre agua y Et_2O . La capa acuosa se extrajo de nuevo con Et_2O y los extractos combinados se separaron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, después se secaron (MgSO_4) y se concentraron, dando un aceite amarillo (312 mg). El aceite se recogió en ciclohexano y se purificó por SPE (Si, 10 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. La concentración de las fracciones del producto dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (150 mg, 53%); m/z 330,3 $[\text{MH}]^+$.

f) 1,3-Dibutyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purina-8-carbonitrilo



Una solución de 1,3-dibutyl-2,6-dioxo-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purina-8-carbonitrilo (140 mg, 0,43 mmol) en THF anhidro (4 ml) y DMSO anhidro (0,4 ml) se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74 mg, 0,064 mmol). La mezcla se desgasificó a vacío suave, se añadió morfolina (371 μl) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La solución amarilla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5%→50%/MeOH. El producto se eluyó con una pequeña impureza que se retiró por lavado con ciclohexano, después de la concentración, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30 mg, 24%). RMN δ_{H} (400 MHz, d^6 -DMSO) 0,89 (td ap., 6H, $J = 7$ y 3 Hz), 1,25-1,35 (m, 4H), 12,48-1,55 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,95 (t, 2H, $J = 7$ Hz), no se observó NH a δ_{H} 15; m/z 290,3 [MH^+].

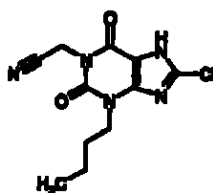
Ejemplo 21: 1,3-Dibutyl-8-yodo-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-dione



Una solución agitada de 1,3-di-N-butyl xantina 8100 mg, 3,39 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se trató con NIS (94 mg, 3,75 mmol) y se dejó en agitación a ta en una atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. La mezcla se repartió entre una solución saturada de Na_2SO_3 (ac.) y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto se purificó pasándolo a través de un cartucho de SPE (Si, 5 g), eluyendo con mezclas de EtOAc/ciclohexano. La fracción del producto se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 51%); RMN δ_{H} (400 MHz, d^6 -DMSO) (td ap., 6H, $J = 7,5$ y 4 Hz), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,56-1,66

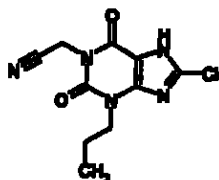
(m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,93 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,10 (s, 1H); m/z 391,3 $[MH^+]$.

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



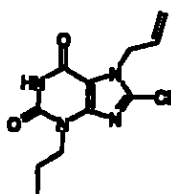
- 5 A una mezcla de 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (200 mg, 0,707 mmol) y Ca_2CO_3 (254 mg, 0,778 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió cloroacetonitrilo (0,054 ml, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas y después se dejó enfriar a rt y se degasificó a vacío suave y después se introdujo nitrógeno. Esto se repitió dos veces, se añadió
- 10 $Pd(PPh_3)_4$ (82 mg, 0,071 mmol) y la mezcla se degasificó una vez más antes de la adición de morfolina (0,617 ml, 7,07 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 3 horas a rt . La mezcla se repartió entre HCl (ac.) 2 M y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 5-10%/MeOH. La fracción del producto se
- 15 concentró, dando el compuesto del título, 52 mg (26%). RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 0,90 (t, 3H), 1,26-1,37 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,87 (s, 2H), 14,72 (s, 1H); m/z 299,2 $[MNH_4]^+$.

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



20

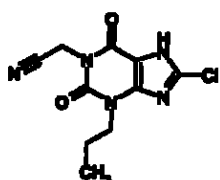
a) 8-Cloro-7-(2-propen-1-il)-3-propil-3,7-dihidro-1H-2,6-diona



Una mezcla de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5

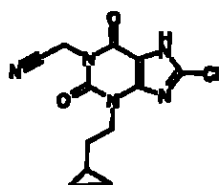
g, 6,6 mmol), 1-yodopropano (1,2 g, 6,9 mmol) y carbonato sódico (0,9 g, 8,5 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se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

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



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

Ejemplo 24: 8-Cloro-3-(2-ciclopropil-1-yl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-il)acetonitrilo



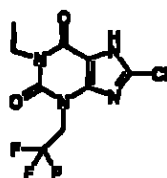
Se preparó como (8-cloro-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-1-

II)acetonitrilo (ejemplo 23) usando 8-cloro-3-(2-ciclopropiletil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

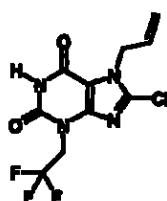
RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) -0,06-0,00 (m, 2H), 0,31-0,39 (m, 2H), 0,64-0,74 (m, 1H), 1,57 (c, 2H, J = 7 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,87 (s, 2H), 14,68 (s a, 1H); m/z 294 [MH⁺].

5

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



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



10

A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (1,5 g, 6,62 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se le añadió bicarbonato sódico (0,98 g, 9,25 mmol) seguido de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1,20 g, 5,72 mmol) y la mezcla se calentó con agitación durante 6 h a 50°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 10 h y después se calentó durante 48 h a 120°C. Se añadió más 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,43 g, 2,05 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM y después se filtró.

15

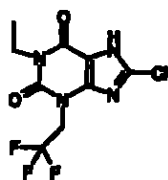
La reacción se repitió usando 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (3,80 g, 16,8 mmol), bicarbonato sódico (2,45 g, 23,1 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (4,05 g, 19,3 mmol) en DMF anhidra (125 ml). La mezcla se calentó durante 16 h a 120°C, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM y después se filtró.

20

Los filtrados de DCM de las dos realizaciones se combinaron, se concentraron a presión reducida y después se purificaron usando cromatografía Biotage™ (eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 y después 7:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,6 g, 23%). m/z 309 [MH⁺].

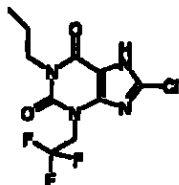
25

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



A una solución de 8-cloro-7-(2-propan-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,070 g, 0,23 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,085 g, 0,28 mmol) seguido de 1-yodoetano (0,081 g, 0,39 mmol). La mezcla se calentó durante 5 h a 80°C y después se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a presión reducida usando una centrífuga de vacío y el residuo se disolvió en THF anhidro (2,5 ml). A la mezcla se le añadió tetraquis paladio (0,030 g, 0,026 mmol) y morfolina (0,040 g, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se degasificó usando nitrógeno y después se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se repartió entre cloroformo y HCl ac. 2 N y la capa acuosa se extrajo de nuevo. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron en una corriente de nitrógeno y después se purificaron usando SPE de aminopropilo (eluyendo con ácido acético:metanol:DCM, 1:2:2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco con una pureza de >90% (0,041 g, 60%). RMN δ_H (400 MHz, d^4 -MeOD) 1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 4,03 (c, 2H, J = 7 Hz), 4,73 (c, 2H, J = 8,5 Hz), m/z 297 [MH^+].

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

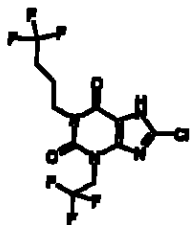


20

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

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,99 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,68-1,79 (m, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,77 (c, 2H, J = 8,5 Hz), no se observó NH a δ_H 13; m/z 311 [MH^+].

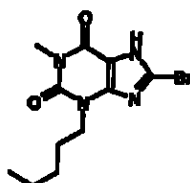
Ejemplo 27: 8-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



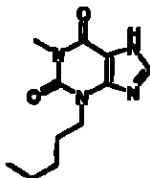
Se preparó de una forma similar al Ejemplo 25 usando 1,1,1-trifluorobutano para alquilar en N1.

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

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

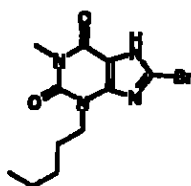


a) 1-Metil-3-pentil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



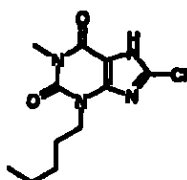
Se disolvieron 1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,45 g, 1,63 mmol), fenilsilano (0,25 ml, 2,03 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g, 0,3 mmol) en DCM (10 ml) que contenía ácido acético (6 ml). El aire en el matraz se reemplazó por nitrógeno evacuando el matraz y cargándolo después con nitrógeno (x3) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 h. La solución se dejó enfriar y se diluyó con DCM y después se lavó con agua y después con una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron y se concentraron para producir el producto bruto. La purificación por SPE (sílice) eluyendo con éter proporcionó el producto, 0,06 g, 16%. m/z 237 [MH⁺].

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

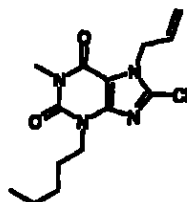


Se disolvió 1-metil-3-pentil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (0,08 g, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió N-bromosuccinamida (0,045 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, se concentró y el producto bruto se purificó eluyéndolo a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g) primero con metanol y después con ácido acético al 5%/metanol para eluir el producto. El producto se purificó adicionalmente por autoprep dirigida a masas para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,01 g, 12%). RMN δ_H (400 MHz, d^6 -DMSO) 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7 Hz), 14,39 (s a, 1H); m/z 315, 317 [MH⁺].

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

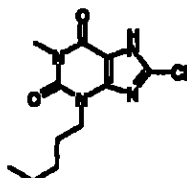


a) 8-Cloro-1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



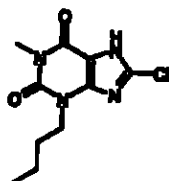
A una solución de 8-cloro-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (3,9 g, 13,3 mmol) en DMF (35 ml) se le añadió carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (0,91 ml, 14,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La reacción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

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



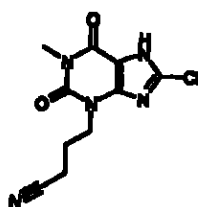
Se puso tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,0, 0,90 mmol) en un matraz que se evacuó y después se cargó con nitrógeno (x3). Se añadió una solución de 8-cloro-1-metil-3-pentil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,78 g, 8,96 mmol) en 50 ml de THF y el matraz se evacuó una vez más y se introdujo nitrógeno. Se añadieron DMSO (4,5 ml) y morfolina (7,8 ml, 89,6 mmol) y la solución se agitó durante 5 h. La solución se repartió entre acetato de etilo y una solución 2 N de HCl y la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó con un cartucho de SPE de aminopropilo eluyendo primero con metanol y después con metanol que contenía ácido acético al 0-15% para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,12 g, 46%. RMN δ_H (400 MHz, d⁶-DMSO) 0,88 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), no se observó NH; m/z 271 [MH⁺].

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



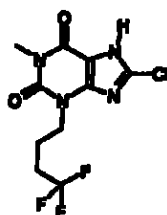
Se preparó de una forma similar al Ejemplo 29, usando 3-butil-8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona como material de partida. RMN δ_H (400 MHz, d⁶-DMSO) 0,88 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,6-1,66 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 14,46 (s a, 1H); m/z 257 [MH⁺].

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

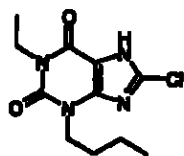
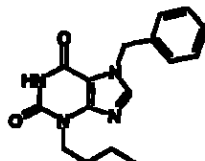


A una mezcla de 8-cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-

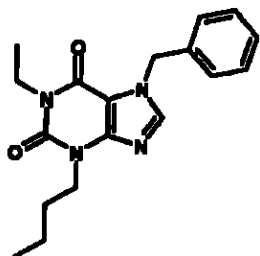
- diona (70 mg, 0,292 mmol) y Na_2CO_3 (37 mg, 0,35 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-bromobutironitrilo (0,035 ml, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, antes de desgasificar a vacío suave e introducir nitrógeno. Se añadieron secuencialmente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 mg, 0,044 mmol) y morfolina (0,254 ml, 2,92 mmol). Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió más $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ reciente (50 mg, 0,044 mmol) y se continuó agitando durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) añadiendo una pequeña cantidad de HCl 2 M para ayudar a la separación. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g), eluyendo con MeOH seguido de AcOH al 3-5%/MeOH. La fracción del producto se concentró para producir el compuesto del título, 39,7 mg (51%); RMN δ_{H} (400 MHz, d^6 -DMSO) 1,91-2,00 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,22 (s, 3H), 4,03 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 14,49 (s a, 1H); m/z 268,1 [MH^+].
- 15 Ejemplo 32: 8-Cloro-1-metil-3-(4,4,4-trifluorobutyl)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

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

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

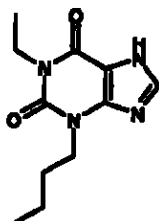
b) 3-Butil-1-etil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona

- 20 Se suspendieron 3-butil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (0,429 g, 1,24 mmol) y carbonato potásico (0,256 g, 1,85 mmol) en DMF (8 ml) y se añadió yodostano (0,113 ml, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el

142
142

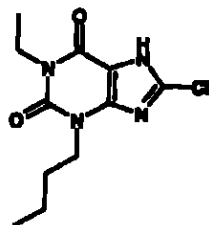
residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (3H, t), 1,25 (3H, t), 1,36-1,45 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 4,05-4,13 (4H, m), 5,50 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m), 7,52 (1H, s); m/z 327 $[\text{MH}^+]$.

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



Se disolvió 3-butil-1-etil-7-(fenilmetil)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (0,353 g, 1,08 mmol) en ácido acético (30 ml), se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,238 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno (a 50 psi (344,73 kPa)) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y se lavó con ácido acético. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,227 g, 89%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (3H, t), 1,26 (3H, t), 1,36-1,47 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 4,12-4,17 (4H, m), 7,80 (1H, s); m/z 237 $[\text{MH}^+]$.

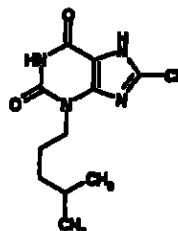
d) 3-Butil-8-cloro-1-etil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona



Se suspendieron 3-butil-1-etil-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona (100 mg, 0,42 mmol) y NCS (56 mg, 0,42 mmol) en MeCN (5 ml) y se calentó a 120°C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el compuesto del título se aisló usando HPLC. [Condiciones de HPLC usadas para la purificación: tiempo de ejecución 23 minutos. Disolventes: TFA al 0,1% en MeCN y TFA al 0,1% en agua. MeCN incrementado de 5% a 95% linealmente durante 15 minutos. Mantenido a 95% durante 2 minutos. Después reducido a 5% linealmente durante 1 minuto y equilibrado a 5% durante 5 minutos antes de la

siguiente inyección]; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (3H, t), 1,31 (3H, t), 1,38-1,45 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 4,09-4,20 (4H, m), 13,40 (1H, s a); m/z 271 [MH^+].

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

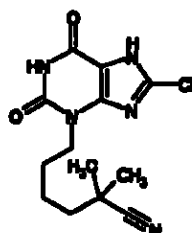


5 A partir de 1-bromo-4-metilpentano (81 mg)

Recristalizado en MeOH

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

10 Ejemplo 35: 6-(8-Cloro-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-3H-purin-3-ilo)-2,2-dimetilhexanonitrilo

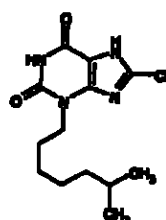


A partir de 8-bromo-2,2-dimetilhexanonitrilo (100 mg)

Recristalizado en MeOH.

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

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



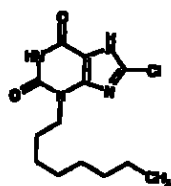
20 A partir de 1-bromo-6-metilheptano (95 mg)

Recristalizado en MeOH

Rendimiento 36 mg (27%); RMN, (400 MHz, d^6 -DMSO) δ _H 0,83 (d, 6H, J = 7,5 Hz),

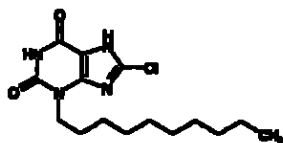
1,10-1,17 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,48 (septuplete, 1H, $J = 7,5$ Hz), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 299 $[MH^+]$.

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



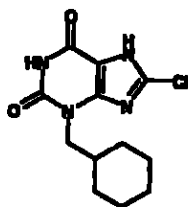
- 5 Se agitó 8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,44 mmol) con carbonato sódico (52 mg, 0,49 mmol) en DMF seca (3 ml) durante 20 min., después se añadió 1-yodooctano (118 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 65 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se desgasificó minuciosamente por la evacuación del recipiente y la carga
- 10 de nuevo con nitrógeno varias veces. Se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (102 mg, 0,09 mmol), la mezcla se desgasificó de nuevo y después se añadió morfolina (0,385 ml, 4,4 mmol) y se continuó agitando durante 6,5 horas. Se añadieron HCl 2 M y EtOAc y el sistema de dos fases se filtró. El producto estuvo presente predominantemente en el sólido filtrado, que se recrystalizó en THF-acetonitrilo, seguido de MeOH, con filtración, para producir el compuesto del título.
- 15 Rendimiento 48 mg (38%); RMN, (400 MHz, d^8 -DMSO) δ_H 0,84 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,18-1,30 (m, 10H), 1,57-1,66 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 299 $[MH^+]$

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



- 20 Se preparó por el método del Ejemplo 37, partiendo de 1-bromodecano (108 mg). Se realizó una purificación adicional por recrystalización en MeOH seguido de autoprep. dirigida a masas.
- Rendimiento 2 mg (1,4%); RMN, (400 MHz, d^4 -metanol) δ_H 0,89 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,26-1,38 (m, 14H), 1,68-1,76 (m, 2H), 3,97 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); m/z 327 $[MH^+]$.

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



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

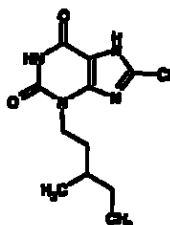
5 Recristalizado en MeOH.

Rendimiento 31 mg (25%); RMN, (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,90-1,02 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 3H), 1,53-1,69 (m, 5H), 1,77-1,87 (m, 1H), 3,70 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 11,21 (s, 1H); m/z 283 [MH^+].

Método General para los Ejemplos 40-46:

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

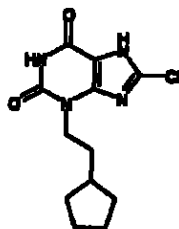
25 Ejemplo 40: (+/-)-8-Cloro-3-(3-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

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

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

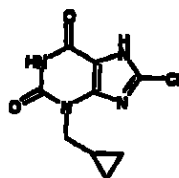


A partir de 2-ciclopentiletanol, 50 mg.

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

10

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

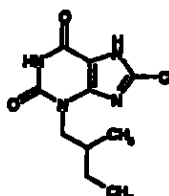


A partir de ciclopropilmetanol, 32 mg.

Rendimiento 22,3 mg (21%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,34-0,40 (m, 2H), 0,40-0,48 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 1H), 3,74 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 11,23 (s, 1H); m/z 241 [MH^+].

15

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

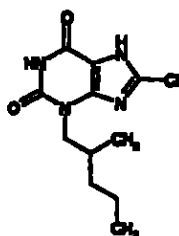


A partir de (+/-)-2-metil-1-butanol, 39 mg.

Rendimiento 12 mg (9,5%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,81 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06-1,17 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, J = 13,5 y 8 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 13,5 y 7,5 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 257 [MH^+].

20

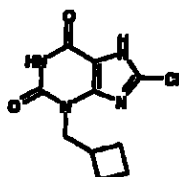
Ejemplo 44: (+/-)-8-Cloro-3-(2-metilpentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

Rendimiento 22,4 mg (19%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,81 (d, 3H, J = 7 Hz),
 5 0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,05-1,16 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, J = 13,5
 y 8 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 13,5 y 7 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 271 [MH^+].

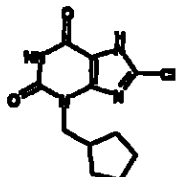
Ejemplo 45: 8-Cloro-3-(ciclobutilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A partir de ciclobutilmetanol, 38 mg.

10 Rendimiento 30,5 mg (27%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,73-1,85 (m, 4H),
 1,86-1,97 (m, 2H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 11,22 (s, 1H); m/z
 255 [MH^+].

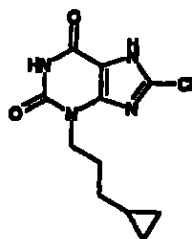
Ejemplo 46: 8-Cloro-3-(ciclopentilmetil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



15 A partir de ciclopentilmetanol, 44 mg.

Rendimiento 15 mg (13%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,20-1,32 (m, 2H), 1,42-
 1,54 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 4H), 2,32-2,45 (m, 1H), 3,78 (d, 2H, J = 8 Hz), 11,22 (s,
 1H), m/z 269 [MH^+].

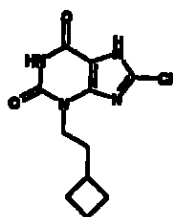
Ejemplo 47: 8-Cloro-3-(3-ciclopropilpropil)-3,7-dihidro-1H-2,6-diona



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

Rendimiento 27,7 mg (23%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H -0,03-+0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 1H), 1,15-1,23 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,15 (s, 1H); m/z 269 [MH⁺].

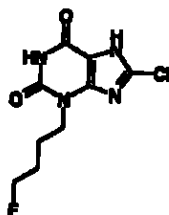
Ejemplo 48: 8-Cloro-3-(2-ciclobutiletíl)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



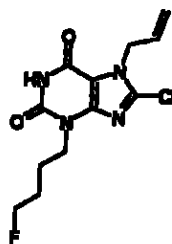
A partir de 2-ciclobutiletanol (P. Vergnon, Eur. J. Med. Chem., 1975, 10, 65-71) (44 mg).

Rendimiento 21,5 mg (18%); RMN; (400 MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,53-1,64 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 3,78 (t, 2H, J = 7 Hz), 11,20 (s, 1H); m/z 269 [MH⁺].

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



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



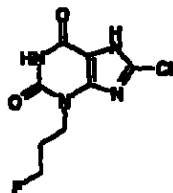
A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (200 mg, 0,88 mmol, 1 equiv.) en DMSO anhidro (1 ml) en un vial de microondas de 1,5 ml equipado con un agitador se le añadió bicarbonato sódico (113 mg, 1,07 mmol, 1,2 equiv.) seguido de 1-bromo-4-fluorobutano (114 μ l, 165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

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

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

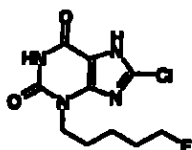
Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar y se purificaron por HPLC preparativa o autopreparativa dirigida a masas según fue apropiado:

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



RMN (400 MHz, MeOD) δ_H 4,51 (2H, dt, $J = 47$ y 8 Hz), 4,11 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,18-2,03 (2H, m). m/z 247 $[MH^+]$.

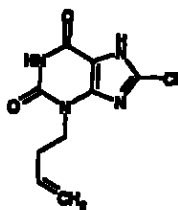
Ejemplo 51: 8-Cloro-3-(5-fluoropentil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



5

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

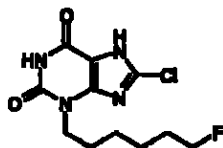
Ejemplo 52: 3-(3-Buten-1-il)-8-cloro-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



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

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

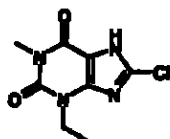
Ejemplo 53: 8-Cloro-3-(6-fluorohexil)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



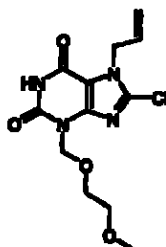
5

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

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



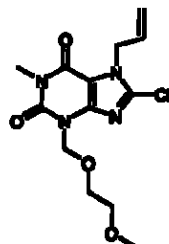
10 a) 8-Cloro-3-([2-(metiloxi)etil]oxi)metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A una solución de 8-cloro-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (6 g, 26,5 mmol) en DMF anhidra (30 ml) se le añadió carbonato sódico (3,09 g, 29,15 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió cloruro de metoxietoximetilo (3,03 ml, 26,5 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), el extracto acuoso se extrajo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido se retiró por filtración. La concentración del filtrado produjo un aceite pardo claro que se absorbió en sílice y se purificó por SPE (Si, 50 g) eluyendo con un gradiente de 1:1 de EtOAc/ciclohexano

a EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2 g, 24%), m/z 315,2 $[MH^+]$.

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

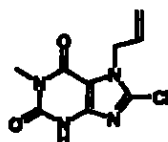


5

A una solución de 8-cloro-3-([2-(metiloxi)etil]oxi)metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2 g, 6,37 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añadió carbonato sódico (0,743 g, 7 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,44 ml, 7 mmol) y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un aceite castaño (pureza de 85%) (2,98 g, cuant.), m/z 329,2 $[MH^+]$.

10

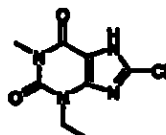
15 c) 8-Cloro-1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona



A una solución de 8-cloro-1-metil-3-([2-(metiloxi)etil]oxi)metil)-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (2,9 g, 6,37 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió HCl ac. 5 M (20 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción después se concentró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE (Si, 20 g) eluyendo con 2:3 de EtOAc/ciclohexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,04 g, 68%). m/z 241,1 $[MH^+]$.

20

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

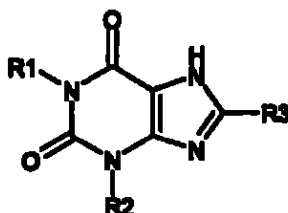


A una solución de 1-metil-7-(2-propen-1-il)-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona (100 mg, 0,42 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió carbonato sódico (58 mg, 0,54 mmol) y después de 10 minutos de agitación se añadió yoduro de etilo (0,043 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 90 horas. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063 mmol) y el recipiente de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con nitrógeno (x3), se añadió morfina (0,37 ml, 4,3 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con HCl ac. 2 M (25 ml). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por SPE (5 g) cargando el compuesto del título y lavándolo con MeOH antes de eluir el producto con AcOH al 5%/MeOH produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67 mg, 70%). RMN; d_H (400 MHz, d⁶-DMSO) 1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,97 (c, 2H, J = 7 Hz), 14,48 (1H, s a); m/z 227,2 [M-H].

Todas las publicaciones incluyendo, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan en este documento como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual se incorpora como referencia en este documento como si se presentara con todo detalle.

REIVINDICACIONES

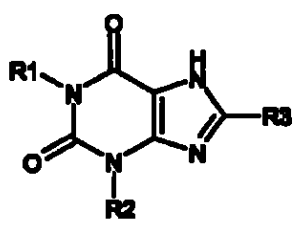
1. Una entidad seleccionada entre: un compuesto de Fórmula (I)



(I)

- 5 y un derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde
 R¹ se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF₃;
 R² se selecciona entre: alquilo C₃₋₁₀ no sustituido, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C₆, alquenilo C₄ no ramificado, y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo;
 10 y R³ se selecciona entre halógeno y CN;
 con las condiciones de que:
 (1) cuando R³ representa Cl, y R¹ representa etilo, R² es distinto de propilo;
 (II) cuando R³ representa Br, y R¹ representa propilo, R² es distinto de propilo;
 15 (III) cuando R³ representa Cl o Br, y R¹ representa butilo, R² es distinto de butilo; y
 (iv) cuando R¹ representa alquilo C₁₋₄, CH₂CN o (CH₂)₃CF₃, R² es distinto de alquilo ramificado.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 20 R¹ se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C₁₋₄, CH₂CN y (CH₂)₃CF₃;
 R² se selecciona entre: alquilo C₃₋₁₀ no sustituido, (CH₂)₁₋₅CN, alquilo C₂₋₅ con una o más sustituciones de flúor, alquenilo C₆ y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo;
 y R³ se selecciona entre halógeno y CN;
 con las condiciones de que:
 25 (1) cuando R³ representa Cl, y R¹ representa etilo, R² es distinto de propilo;
 (ii) cuando R³ representa Cl o Br, y R¹ representa butilo, R² es distinto de butilo; y
 (iii) cuando R¹ representa alquilo C₁₋₄, CH₂CN o (CH₂)₃CF₃, R² es distinto de alquilo ramificado.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ se selecciona entre: hidrógeno y metilo.
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² se selecciona entre: n-alquilo C₄₋₈ no sustituido, (CH₂)₁₋₅CN, alquilo C₃₋₄ con una o más sustituciones de flúor y alqueno C₅.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ representa halógeno.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ se selecciona entre: cloro y bromo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ representa cloro.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en medicina humana o veterinaria.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia e hiperlipoproteínemia y/o de enfermedades o afecciones inflamatorias.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica o apoplejía.
- 30 11. Una entidad seleccionada entre: un compuesto de Fórmula (II)



y un derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde:

R¹ se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF₃;

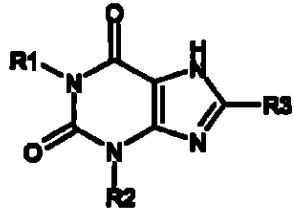
5 R² se selecciona entre: alquilo C₂₋₁₀ sin sustituir, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C₅, alquenilo C₄ sin ramificar y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo;

y R³ se selecciona entre halógeno y CN;

10 para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, enfermedad cardiovascular incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis o hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, anorexia nerviosa, obesidad, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis, angina, insuficiencia renal crónica o apoplejía.

15

12. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que tiene una afección en la que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la afección o en la que la activación del receptor será beneficiosa, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de una entidad
20 seleccionada entre: un compuesto de Fórmula (II)



y un derivado fisiológicamente funcional del mismo, donde:

R¹ se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF₃;

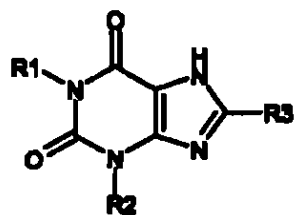
25 R² se selecciona entre: alquilo C₂₋₁₀ sin sustituir, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o

más grupos seleccionados entre flúor y CN, alqueno C₆, alqueno C₄ sin ramificar y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo; y R³ se selecciona entre halógeno y CN.

- 5 13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el sujeto humano o animal tiene un trastorno del metabolismo de los lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteínemia o una enfermedad o afección inflamatoria.
- 10 14. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y uno o más diluyentes, excipientes o vehículos fisiológicamente aceptables.
- 15 15. Una combinación para la administración conjunta o separada, secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, comprendiendo dicha combinación un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 junto con otro agente terapéuticamente activo.
- 20 16. Una formulación farmacéutica que comprende:
 - (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7;
 - (ii) uno o más ingredientes activos seleccionados entre estatinas, fibratos, resinas de unión a ácidos biliares y ácido nicotínico; y
 - (iii) uno o más diluyentes, excipientes o vehículos fisiológicamente aceptables.
- 25 17. Un método para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R³ es halógeno, comprendiendo el método:
 - (i) alquilación en N1 o N3, o dialquilación en N1 y N3 de una xantina N7 protegida;
 - (ii) halogenación en C8; y
 - 30 (iii) desprotecciónen cualquier orden, con la condición de que la desprotección se realice después de la alquilación.

Resumen

La presente invención proporciona compuestos terapéuticamente activos que son derivados de xantina, procesos para la fabricación de dichos derivados, formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos y el uso de los compuestos en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa, que tienen la fórmula (II):



- 10 donde:
- R¹ se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF₃;
- R² se selecciona entre: alquilo C₂₋₁₀ sin sustituir, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C₆, alquenilo C₄ sin ramificar y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo;
- 15 y R³ se selecciona entre halógeno y CN.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
EASEMAN, Richard Lewis
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
Gran Bretaña

Sello de recibido Brentford 22 de mayo de 2006 Corporación
GlaxoSmithKline IP

Fecha de expedición: 19.05.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: LH/PB60727
Solicitud Internacional No.: PCT/EP2005/001449
Fecha de presentación internacional: 10.02.2005
Fecha de prioridad: 14.02.2004
Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Lafitte-de Jong, S.

Tel: + 31 70 340-4827

161

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: LH/PB60727
Solicitud Internacional No.: PCT/EP2005/001449
Fecha de presentación internacional: 10.02.2005
Fecha de prioridad: 14.02.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 473/04, C07D 473/06, A61K 31/522, A61P 9/00, C07D 473/00
Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 13.12.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 19-05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: De Jong, B

Tel: + 31 70 340-2833

Recuadro I. Base de este informe

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 12, 13 (con respecto a la aplicación industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 12, 13 (con respecto a la aplicación industrial) en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 13, 15-17
	No:	Reivindicaciones 1-12, 14
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-17
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-11, 14-17
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL –
HOJA ANEXA**

Solicitud internacional No. PCT/EP2005/001449

Re Punto III

Las reivindicaciones 12, 13 se relaciona con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re punto V.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: EP 0 389 282 A (BEECHAM – WUELFING GMBH & CO. KG; BEECHAM GROUP P.L.C; SMITHKLINE BEECHAM) 26 de Septiembre de 1990 (1990-09-26)
- D2: WO 92/09203 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 11 de junio de 1992 (1992-06-11)
- D3: WO 99/20280 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; GRISWOLD, DON, E; CHRISTENSEN, SIEGFRI) 29 de Abril de 1999 (1999-04-29)
- D4: WO 93/16699 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION); 2 de Septiembre de 1993 (1993-09-02)
- D5: ARCH, JONATHAN R. S. ET AL: "Inhibition of tipe 4 cyclic nucleotide phosphodiesterase by 8-chloroxanthines" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, ALEMANIA), 329(4), 205-208 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365:6233, 1992 XP008046719
- D6: JACOBSON, KENNETH A. ET AL: "Effect of trifluoromethyl and other substituents on activity of xanthines at adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, 36(18), 2639-44 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1993, XP002327691
- D7: SMELLIE, F. W. ET AL: "Alkylxanthines: inhibition of adenosine-elicited accumulation of cyclic AMP in brain slices and of brain phosphodiesterase activity" LIFE SCIENCES, 24(26), 2475-81 CODEN: LIFSAK; ISSN: 0024-3205, 1979, XP008046723
- D8: KATTUS, ALBERT A. ET AL: "Diuretic activity of compounds related to xanthines, uracilis, and triazines as determined in dogs" BULLETIN OF THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL, 89, 1-8 CODEN: JHHBAI; ISSN: 0097-1383, 1951, XP008046730

1) La presente solicitud no reúne los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia de las reivindicaciones 1-12, 14 no es nuevo en esencia del Artículo 33(2) del PCT:

D1 divulga los compuestos farmacéuticos de la fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 13 en el documento D1. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, e.g., enfermedades cardiovasculares. Esta enseñanza es novedosa eliminando por las reivindicaciones 1-12, 14 de la presente solicitud. Los compuestos específicos de acuerdo a los ejemplos 15, 16 son novedoso eliminando la reivindicación 11. Contrario a lo que se ha dicho en la carta del solicitante de fecha 13.12.2005 la reivindicación 11 de la presente solicitud no es una reivindicación médica de segundo uso.

El documento D2 revela inhibidores TNF de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1. Esta enseñanza genérica es novedosa eliminando las reivindicaciones 1-12 de la presente solicitud. Algunos de los compuestos específicos de acuerdo con la reivindicación 11 (y sus usos) son novedosos eliminando la reivindicación 11 de la presente solicitud.

El documento D6 divulga el compuesto 28, el cual tiene un receptor de actividad de adenosina. Esta enseñanza es novedosa eliminando las reivindicaciones 11, 14 de la presente solicitud. El argumento en la carta del solicitante de fecha 13.12.2005 que no hay enseñanza del documento D6 para uso del compuesto 28 en medicina es incorrecto, desde ese efecto farmacéutico en ese compuesto es revelado en el documento D6.

Los documentos D3, D4 son novedad eliminando las reivindicaciones 1-11 de la presente solicitud.

El documento D7 divulga el derivado de 8-bromo-xantina en la Tabla 1, el cual es novedoso eliminando la reivindicación 11.

El documento D8 divulga el compuesto 1,3-dieil-8-bromoxantina en la Tabla 1, el cual es novedoso eliminando la reivindicación 11.

2) La presente solicitud no reúne los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia de las reivindicaciones 1-17 no involucra un nivel inventivo en esencia del Artículo 33(3) del PCT:

No hay bases para reconocer un nivel inventivo por reivindicaciones las cuales no son novedosas. Es, sin embargo, notado que los componentes de acuerdo a la reivindicación (I) en la cual R3 es CN son considerados como novedosos e inventivos.

Las reivindicaciones 15-17 solo pueden ser consideradas como inventivas en combinación con las reivindicaciones de compuestos inventivos.

3) La solicitud no reúne los requerimientos del Artículo 6 del PCT, porque las reivindicaciones 1, 11 no son claras:

El termino "Derivado funcional sicológicamente del mismo" hace que el alcance de las reivindicaciones no sea claro.

4) Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 12-13 sobre la pregunta si son industrialmente aplicables o no, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

169

From the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

GlaxoSmithKline	
Corporate IP	
Received BRENTFORD	
22 MAY 2006	
ATTX/H/K-A	ADMIN
IRM: N/A	ON
ATTY CHECKED/FILE	UPDATED ON

PCT

To:

EASEMAN, Richard, Lewis
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19.05.2006

Applicant's or agent's file reference

LHPB60727

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2005/001449

International filing date (day/month/year)

10.02.2005

Priority date (day/month/year)

14.02.2004

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Lafitte-de Jong, S

Tel. +31 70 340-4827



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LHPB80727		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/EP2005/001449		International filing date (day/month/year) 10.02.2005	Priority date (day/month/year) 14.02.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D473/04 C07D473/06 A61K31/522 A61P9/00 C07D473/00				
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 13.12.2005		Date of completion of this report 19.05.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3018		Authorized officer De Jong, B Telephone No. +31 70 340-2833 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/001449

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-65 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/001449

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 12,13 (with respect to industrial application)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12,13 (with respect to industrial application) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/001449

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	13,15-17
	No: Claims	1-12,14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-17
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11,14-17
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/001449

174

Re Item III.

Claims 12,13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

- D1 : EP 0 389 282 A (BEECHAM - WUELFING GMBH & CO. KG; BEECHAM GROUP P.L.C; SMITHKLINE BEECHAM) 26 September 1990 (1990-09-26)
- D2 : WO 92/09203 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 11 June 1992 (1992-06-11)
- D3 : WO 99/20280 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; GRISWOLD, DON, E; CHRISTENSEN, SIEGFRI) 29 April 1999 (1999-04-29)
- D4 : WO 93/16699 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2 September 1993 (1993-09-02)
- D5 : ARCH, JONATHAN R. S. ET AL: "Inhibition of type 4 cyclic nucleotide phosphodiesterase by 8-chloroxanthines" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) , 329(4), 205-208 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1996, XP008046719
- D6 : JACOBSON, KENNETH A. ET AL: "Effect of trifluoromethyl and other substituents on activity of xanthines at adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 36(18), 2639-44 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1993, XP002327691
- D7 : SMELLIE, F. W. ET AL: "Alkylxanthines: inhibition of adenosine-elicited accumulation of cyclic AMP in brain slices and of brain phosphodiesterase activity" LIFE SCIENCES , 24(26), 2475-81 CODEN: LIFSAK; ISSN: 0024-3205, 1979, XP008046723
- D8 : KATTUS, ALBERT A. ET AL: "Diuretic activity of compounds related to xanthines, uracils, and triazines as determined in dogs" BULLETIN OF THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL , 89, 1-8 CODEN: JHHBAI; ISSN: 0097-1383, 1951, XP008046730

175

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/001449

1) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-12,14 is not new in the sense of Article 33(2) PCT:

D1 discloses pharmaceutical compounds of formula (I), according to claims 13 in D1. These compounds are useful in treating e.g. cardiovascular diseases. This teaching is novelty destroying for claims 1-12,14 of the present application. The specific compounds according to examples 15,16 are novelty destroying for claim 11. Contrary to what is said in the applicants letter of 13.12.2005 claim 11 of the present application is not a second medical use claim.

D2 discloses TNF inhibitors of formula (I), according to claim 1. This generic teaching is novelty destroying for claims 1-12 of the present application. Some of the specific compounds according to claim 11 (and their use) are novelty destroying for claim 11 of the present application.

D6 discloses compound 28, which has adenosine receptor activity. This teaching is novelty destroying for claims 11,14 of the present application. The argument in the applicants letter of 13.12.2005 that there is no teaching from D6 to use compound 28 in medicine is incorrect, since this a pharmaceutical effect of this compound is disclosed in D6.

Documents D3, D4 are novelty destroying for claims 1-11 of the present application.

Document D7 discloses the 8-bromo-xanthine derivative in Table 1, which is novelty destroying for claim 11.

Document D8 discloses the compound 1,3-dihydr-8-bromoxanthine in Table 1, which is novelty destroying for claim 11.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/001449

2) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-17 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT:

There is no basis for acknowledging inventive step for claims which are not novel. It is however noted that the compounds according to claim (I) in which R3 is CN are considered as novel and inventive.

Claims 15-17 can only be considered as inventive in combination with inventive compound claims.

3) The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1,11 are not clear.

The term "physiologically functional derivative thereof" makes the scope of the claims unclear.

4) For the assessment of the present claims 12,13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

177

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference LH/FB60727	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/001449	International filing date (day/month/year) 10/02/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/02/2004
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

MEDICAMENTS WITH HM74A RECEPTOR ACTIVITY

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D473/04 C07D473/06 A61K31/522 A61P9/00

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 389 282 A (BEECHAM - WUELFING GMBH & CO. KG; BEECHAM GROUP P.L.C; SMITHKLINE BEEC) 26 September 1990 (1990-09-26) cited in the application claims 3,13,15; examples 15-17,25	1-17
X	WO 92/09203 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 11 June 1992 (1992-06-11) claims 1,6,7,11	1-17
X	WO 99/20280 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; GRISHOLD, DON, E; CHRISTENSEN, SIEGFRI) 29 April 1999 (1999-04-29) claims 1,6,7,12	1-17
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 claims 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2005

Date of mailing of the international search report

23/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 691 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

De Jong, B

179

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ✓	WO 93/16699 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2 September 1993 (1993-09-02) claims 1,6,7,12	1-17
X ✓	ARCH, JONATHAN R. S. ET AL: "Inhibition of type 4 cyclic nucleotide phosphodiesterase by 8-chloroxanthines" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) , 329(4), 205-208 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1996, XP008046719 compounds 2,19	1,2,5-7, 11
X ✓	JACOBSON, KENNETH A. ET AL: "Effect of trifluoromethyl and other substituents on activity of xanthines at adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 36(18), 2639-44 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1993, XP002327691 cited in the application compound 28	1-17
X ✓	SMELLIE, F. W. ET AL: "Alkylxanthines: inhibition of adenosine-elicited accumulation of cyclic AMP in brain slices and of brain phosphodiesterase activity" LIFE SCIENCES , 24(26), 2475-81 CODEN: LIFSAK; ISSN: 0024-3205, 1979, XP008046723 table 1	1-17
X ✓	KATTUS, ALBERT A. ET AL: "Diuretic activity of compounds related to xanthines, uracils, and triazines as determined in dogs" BULLETIN OF THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL , 89, 1-8 CODEN: JHHBAI; ISSN: 0097-1383, 1951, XP008046730 table 1	1-17
X ✓	KATSUSHIMA T ET AL: "STRUCTURE-ACITIVITY RELATIONSHIPS OF 8-CYCLOALKYL-1,3-DIPROPYLXANTHINES AS ANTAGONISTS OF ADENOSINE RECEPTORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 33, 1 July 1990 (1990-07-01), pages 1906-1910, XP000611869 ISSN: 0022-2623 page 1909, right-hand column, line 28	11
A ✓	WO 02/084298 A (GLAXO GROUP LIMITED; FOORD, STEVEN, MICHAEL; PIKE, NICHOLAS, BRIAN; WI) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application abstract	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/001449

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12,13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001449

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0389282	A	26-09-1990	AT 213498 T 15-03-2002
			AU 629315 B2 01-10-1992
			AU 5208390 A 27-09-1990
			CA 2012686 A1 23-09-1990
			CN 1047502 A ,C 05-12-1990
			CZ 9103918 A3 17-11-1993
			DE 69033915 D1 28-03-2002
			DE 69033915 T2 10-10-2002
			DK 389282 T3 03-06-2002
			EP 1120417 A2 01-08-2001
			EP 0389282 A2 26-09-1990
			ES 2173074 T3 16-10-2002
			FI 95033 B 31-08-1995
			HU 54155 A2 28-01-1991
			IL 93832 A 31-07-1994
			JP 2273676 A 08-11-1990
			JP 2510889 B2 26-06-1996
			KR 160768 B1 01-12-1998
			MA 21800 A1 31-12-1990
			NO 901300 A ,B, 24-09-1990
			NZ 233021 A 23-12-1993
			PH 30899 A 23-12-1997
			PL 164811 B1 31-10-1994
			PT 93527 A ,B 07-11-1990
			SK 391891 A3 11-12-2000
			US 6180791 B1 30-01-2001
			US 5981535 A 09-11-1999
			US 5734051 A 31-03-1998
			US 6531600 B1 11-03-2003
			ZA 9002170 A 27-03-1991
			ZN 3690 A1 06-02-1991
WO 9209203	A	11-06-1992	AP 259 A 03-06-1993
			AU 656938 B2 23-02-1995
			AU 9115991 A 25-06-1992
			CA 2096623 A1 22-05-1992
			EP 0558659 A1 08-09-1993
			HU 65838 A2 28-07-1994
			IE 914034 A1 03-06-1992
			IL 100088 A 31-07-1995
			JP 6506192 T 14-07-1994
			JP 3204971 B2 04-09-2001
			MX 9102173 A1 01-06-1992
			NZ 240644 A 26-08-1994
			WO 9209203 A1 11-06-1992
WO 9920280	A	29-04-1999	ZA 9109178 A 28-10-1992
			AU 740875 B2 15-11-2001
			AU 1093899 A 10-05-1999
			BR 9814080 A 26-09-2000
			CA 2306985 A1 29-04-1999
			CN 1306426 A 01-08-2001
			CZ 20001376 A3 12-06-2002
			EP 1030666 A1 30-08-2000
			HU 0003792 A2 28-10-2001
			JP 2001520196 T 30-10-2001
			NO 20001847 A 10-04-2000
			NZ 503551 A 31-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001449

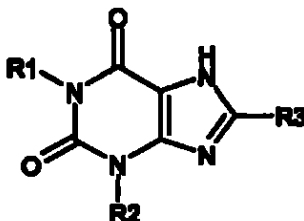
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9920280	A		PL 341062 A1	26-03-2001
			TR 200001040 T2	22-01-2001
			WO 9920280 A1	29-04-1999
			ZA 9809450 A	19-04-1999
WO 9316699	A	02-09-1993	AU 3725893 A	13-09-1993
			MX 9300959 A1	31-08-1994
			WO 9316699 A1	02-09-1993
			ZA 9301222 A	29-11-1993
WO 02084298	A	24-10-2002	EP 1377834 A2	07-01-2004
			WO 02084298 A2	24-10-2002
			US 2004254224 A1	16-12-2004

183/185

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 473/00	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) Pais
	0403282.7	14/02/04	GB
	0423562.8	22/10/04	GB
	0428375.0	24/12/04	GB
		(72) Inventor(es)	IVAN LEO PINTO SHAHZAD SHAROOQ RAHMAN NEVILLE HUBERT NICHOLSON
		(74) Apoderado:	J. IAN RAISBECK
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 25/08/05
	Fecha de presentación de la solicitud: 10/02/05		N° publicación: WO 2005/077950
	No. de solicitud PCT/EP2005/001449		
(54) Título: MEDICAMENTOS CON ACTIVIDAD SOBRE EL RECEPTOR HM74A			

Resumen - Reivindicación(es):

La presente invención proporciona compuestos terapéuticamente activos que son derivados de xantina, procesos para la fabricación de dichos derivados, formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos y el uso de los compuestos en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades en las que una infra-activación del receptor HM74A contribuye a la enfermedad o en las que la activación del receptor será beneficiosa, que tienen la fórmula (II):



donde:

R¹ se selecciona entre: hidrógeno y alquilo C₁₋₄ que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CN y CF₃;

R² se selecciona entre: alquilo C₂₋₁₀ sin sustituir, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor y CN, alquenilo C₆, alquenilo C₄ sin ramificar y alquilo C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo;

y R³ se selecciona entre halógeno y CN.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

14/09/08

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

ALICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION
Dirección: One Franklin Plaza, PO Box 7929,
Philadelphia, Pennsylvania 19101 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA.

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

PRESENTANTE
AUTORIZADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
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 79.376.996 Bta
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: IVAN LEO PINTO, SHAHZAD SHAROOQ RAHMAN, NEVILLE
HUBERT NICHOLSON
Dirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex,
CM19 5AW, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/001449 Fecha Febrero 10, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/077950 Fecha Agosto 25, 2005

Título (54) MEDICAMENTOS CON ACTIVIDAD SOBRE EL RECEPTOR HM74A

Clasificación Internacional (51) C07D 473/00 A61K 31/52; A61P 3/00

A61P 3/02

Prioridad

☒ SI ☐ NO

(33) País de Origen

GB

GB

GB

(32) Fecha

Febrero 14, 2004

Octubre 22, 2004

Diciembre 24, 2004

(31) Número de Solicitud

0403282.7

0423562.8

0428375.0

Importante de pago No. 06-58,178

Fecha

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-078318-00000-0000
Fax: 208 08 09 17 20 09 Dep. 2020 MUECREACIONES
Tel. 11 PATENTES
Eje. 370 FABRICACION
Adj. 411 PRESENTACION Folio: 185

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

188
186

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

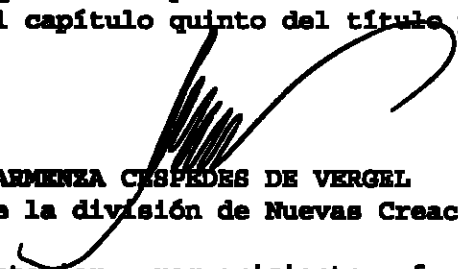
REFERENCIA	Radicación No.	6 78318
	Solicitud internacional	EP2005/001449
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11214

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. 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. (Art. 26-k) Decisión 486.

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.


ALIX CARMENEA CUSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 06 OCT. 2006
a alvarado