

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 298 722**

(51) Int. Cl.:

C07D 473/04 (2006.01)**A61K 31/52** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04710346 .0**(86) Fecha de presentación : **12.02.2004**(87) Número de publicación de la solicitud: **1599477**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.11.2005**

(54) Título: **Derivados de xantina sustituida con sulfonamida para el uso como inhibidores de fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK).**

(30) Prioridad: **19.02.2003 US 448562 P**

(73) Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

(72) Inventor/es: **Foley, Louise, Helen;**
Huby, Nicholas, John, Silvester;
Pietranico-Cole, Sherrie, Lynn;
Yun, Weiya y
Dunten, Pete, William

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

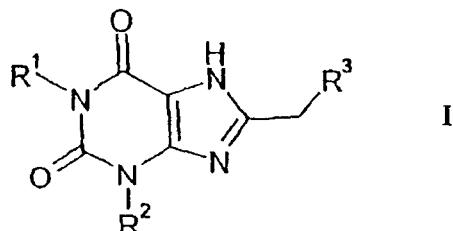
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de xantina sustituida con sulfonamida para el uso como inhibidores de fosfoenolpiruvatocarboxicinasa (PEPCK).

5 La presente invención se refiere a derivados de xantina sustituida con sulfonamida de la fórmula I



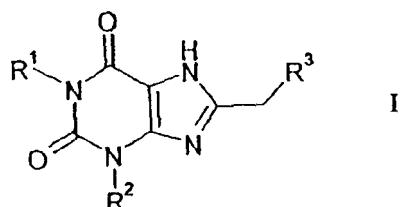
20 Los compuestos de la Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son moduladores de la gluconeogénesis y son útiles en el tratamiento de diabetes tipo 2.

25 El control de la producción de glucosa es uno de los aspectos claves de la terapia anti-diabética. Los diabéticos Tipo 2 tienen niveles elevados de glucosa sanguínea posprandial y en ayunas (Consoli, A., Nurjhan, N., Capani, F. y Gerich, J. Diabetes 38, 550-7, 1989; Shulman, GI Am. J. Card. 84 (Suppl.1A):3H-10J, 1999). La producción excesiva de glucosa hepática (HGP) contribuye a la hiperglicemia en ayunas observada en pacientes con diabetes Tipo 2 (T2D) (Gastadelli, A., Baldi S., Pettiti M., Toschi, E., Camasta, S., Natali, A., Landau, B.R. & Ferrannini, E., Diabetes 49:1367-1373, 2000). Se cree que la gluconeogénesis es la ruta principal para esta producción incrementada de glucosa (Defronzo, R.A., Bonadonna, R.C. y Ferrannini, E., Diabetes Care 15:318-367, 1992).

30 35 La fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK) es una enzima reguladora clave en la ruta gluconeogénica. La PEPCK se cree que es la enzima que controla el flujo y limita la velocidad para esta ruta (Cimbala, A.N., Lamers, W.H., Nelson, J.E., Monahan, J.E., Yoo-Warren, H., y Hanson R.W., J. Biol. Chem. 257:7629-7636, 1982), por lo tanto la inhibición de esta enzima representa una nueva manera para mejorar la homeostasis. Los intentos previos de controlar la producción de glucosa hepática a través de la inhibición de la gluconeogénesis se limitaron a biguanidas tal como metformina, que inhibe la HGP (Defronzo, R.A., Diabetes Reviews 6:89-131, 1998). La metformina tiene efectos secundarios tal como perturbaciones gastrointestinales (GI) y acidosis láctica. La inhibición de PEPCK proporciona eficiencia superior y acoplada con efectos secundarios reducidos, representa un nuevo tratamiento para la diabetes tipo 2.

40 En la publicación PCT WO 01/77110 se describen derivados de xantina estructuralmente relacionados que se indica que actúan como inhibidores de PDE 5.

45 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula

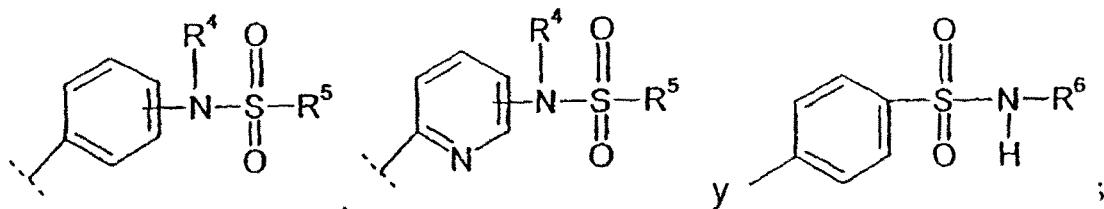


50 en donde

55 60 R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por fenilo y alquilo C_{1-7} sustituido por fenilo sustituido con halógeno;

65 65 R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} ; y alquilo C_{1-7} sustituido por cicloalquilo C_{1-7} ;

R³ se selecciona del grupo que consiste de



R⁴ se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C₁₋₇;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,

- 15 amino-alquilo C₁₋₇,
alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo,
20 alquenilo C₁₋₇ sustituido por fenilo,
fenilo,

25 fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, sustituido por halógeno, nitró y acetamido,

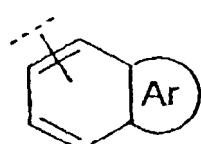
un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de N, O y S,

30 el anillo heteroaromático de 5 miembros está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,

un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S,

35 el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,

40 un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, el anillo heteroaromático de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,



en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es Y y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S,

55 un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros que no tiene o tiene un heteroátomo N, el anillo aromático de 6 miembros fusionado que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquilamino y acetamido; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H,

60 un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocíclico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,

65 un anillo heterocíclico, aromático, de 6 miembros con uno o dos heteroátomos N, el anillo heterocíclico de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 298 722 T3

La fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK) es una enzima reguladora clave en la ruta gluconeogénica. Como se señala anteriormente, se cree que PEPCK es la enzima de control de flujo y limitadora de velocidad para esta ruta, por lo tanto, la inhibición de esta enzima representa una nueva manera para mejorar la homeostasis de la glucosa. Los intentos previos para controlar la producción de glucosa hepática (HGP) a través de la inhibición de la gluconeogénesis se limitaron a biguanidas tal como metformina que inhibe HGP, pero por un mecanismo desconocido. La inhibición de HGP al seleccionar como objetivo específicamente una enzima, la PEPCK, conocida que está en la ruta gluconeogénica, por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente efectiva del mismo es una terapia alternativa. Además, la inhibición de PEPCK por administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I proporciona eficacia superior y acoplada con efectos secundarios reducidos, representa un nuevo tratamiento para diabetes tipo 2 (no dependiente de insulina).

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere adicionalmente a un método para el tratamiento de diabetes tipo 2 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad de este tratamiento.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción aplican a pesar de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

“Alquilo inferior” se refiere a grupos de hidrocarburos tanto de cadena recta como de cadena ramificada que tienen de uno a siete átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, butilo e isopropilo, se prefiere de forma particular n-butilo.

El término “alcoxi inferior” denota un grupo en donde los residuos alquilo son como se define anteriormente y que se unen vía un átomo de oxígeno.

“Alquenilo inferior” se refiere a una cadena de hidrocarburo como se define por alquilo inferior que tiene al menos un doble enlace olefínico, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo y similares.

“Cicloalquilo inferior” se refiere a hidrocarburos saturados cíclicos que tienen entre tres y siete átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclipentilo y similares. Se prefieren ciclopropilo y ciclobutilo, con ciclopropilo que es más preferido. Estos grupos cicloalquilo pueden estar insustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. De manera preferente, los grupos cicloalquilo están insustituidos.

“Carboxi-alquilo inferior” se refiere a grupos de hidrocarburos tanto de cadena recta como de cadena ramificada que tienen de uno a siete átomos de carbono con al menos un carbono que posee un grupo carboxi.

“Amino-alquilo inferior” se refiere a grupos de hidrocarburos tanto de cadena recta como de cadena ramificada que tienen de uno a siete átomos de carbono con al menos un carbono sustituido con un grupo amino.

El término “insustituido” denota que no hay otros átomos unidos a una cadena o anillo diferente de hidrógeno. El término “sustituido” como en alquilo sustituido, fenilo sustituido, o heterociclo aromático sustituido, significa que la sustitución puede presentarse en una o más posiciones y al menos que se indique de otro modo, que el sustituyente en cada sitio de sustitución se seleccione independientemente de las opciones especificadas. El término “al menos uno” sustituido significa uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes.

Como se usa en la presente, los términos “halógeno” significan flúor, cloro, bromo y yodo. Los halógeno preferidos son flúor, cloro y bromo.

Otros términos químicos y estructurales usados en la descripción se van a interpretar con su significado normal en la técnica de química orgánica. Los términos “amino” y la fórmula “-NH₂” se puede usar de manera indistinta.

“Alquilamino” significa un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior tal como por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, n-propilamino o isopropilamino. “Acetamido” significa un grupo acetilamino.

El término “anillo heteroaromático de cinco miembros” significa un anillo aromático de 5 miembros con un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de estas porciones de anillo heteroaromático de 5 miembros son furano, pirrol y tiofeno.

El término “heteroaromático de 6 miembros que tiene uno o dos N heteroátomos”, significa piridina con la unión del anillo en la posición 2, 3 ó 4, o piridazina, pirimidina o pirazina con el grupo de unión que está adyacente a uno o dos átomos N.

ES 2 298 722 T3

El término “un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S” significa un anillo aromático con dos heteroátomos, uno de los cuales es siempre N. Los ejemplos de estos anillos heteroaromáticos de 5 miembros son oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, pirazol, isotiazol y similares.

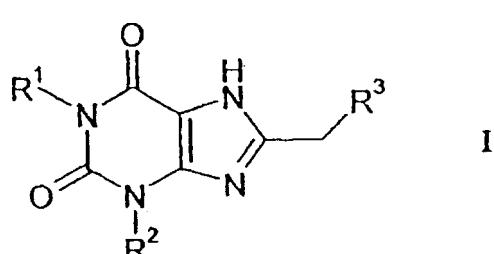
5 El término “anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S” significa un grupo tal como benzotiadiazol, benzoaxadiazol, bencimidazol, benzopirazol y similares.

10 10 El término “un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que no tiene o tiene un N-heteroátomo” abarca las porciones naftaleno, quinolina e isoquinolina.

15 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales convencionales de adición de ácido, o sales de adición de base que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados o bases orgánicas o inorgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base de ejemplo incluyen aquellas derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tal como por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir fármaco) en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener estabilidad física y química mejorada, higroscopidad mejorada, fluidez y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo H. Ansel *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) en pág. 196 y 1456-1457.

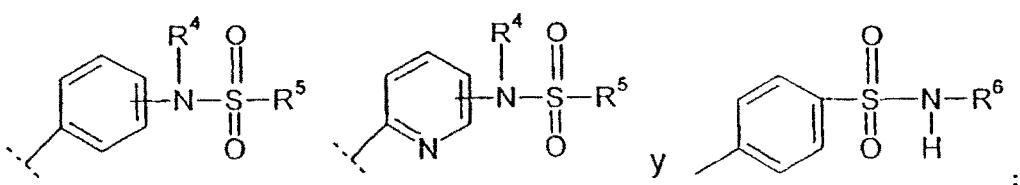
20 25 “Cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trate. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de la experiencia en el arte.

30 En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula



en donde

- 45 R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,
alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo y
alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo sustituido con halógeno;
- 50 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇; y
alquilo C₁₋₇ sustituido por cicloalquilo C₃₋₇;
- 55 R³ se selecciona del grupo que consiste de



- R⁴ se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C₁₋₇;

ES 2 298 722 T3

- R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,
 amino-alquilo C₁₋₇,
 5 alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo,
 alquenilo inferior sustituido por fenilo,
 fenilo,
 10 fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi inferior, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido,
 15 un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de N, O y S,
 el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,
 20 un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S,
 el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo heteroatomhalógeno, carboxi-alquilo heteroátomo, amino, alquil-amino y acetamido,
 25 un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, el anillo heteroaromático de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,



en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S, y

40 un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros que no tiene o tiene un N heteroátomos, el anillo aromático de 6 miembros fusionado que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquilamino y acetamido; y

45 R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H,
 un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocíclico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido, y

50 un anillo heterocíclico, aromático, de 6 miembros con uno o dos N heteroátomos, el anillo heterocíclico de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad preferida de un compuesto de la fórmula I de la presente invención, R¹ es alquilo C₁₋₇.

60 Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilo C₁₋₇ y en donde R² es alquilo C₁₋₇. Los ejemplos de estos compuestos son:

65 [4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico, y

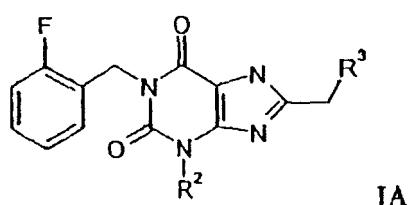
{4-[1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

ES 2 298 722 T3

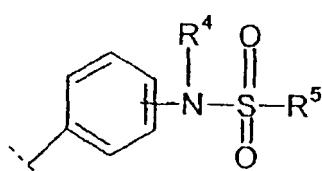
En una modalidad preferida de un compuesto de la fórmula I de la presente invención, R¹ es alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo. Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde R¹ es alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo y R² es alquilo C₁₋₇.

- 5 Un compuesto de ejemplo de este compuesto preferido de la fórmula I se selecciona del grupo que consiste de
 4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-bencenosulfonamida;
 10 N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida;
 N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula I tiene la estructura



- 20 25 Un compuesto preferido de la Fórmula IA es donde R² es alquilo C₁₋₇.
 Un compuesto más preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo.
 30 Un compuesto aún más preferido de la fórmula IA es donde R² es alquilo C₁₋₇, es decir, n-butilo y R³ es



En esta modalidad, R⁴ de manera preferente es H.

- 40 Especialmente preferidos son los compuestos dentro de esta modalidad donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, y el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

- 45 Un compuesto de ejemplo de estos compuestos preferidos de la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste de

50 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-clorotiofeno-2-sulfónico;

55 éster metílico del ácido 3-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil-sulfamoil}-tiofeno-2-carboxílico;

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 4,5-dibromotiofeno-2-sulfónico;

60 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido 5-bromotiofeno-2-sulfónico.

65 Adicionalmente, los compuestos preferidos dentro de esta modalidad son aquellos en donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

ES 2 298 722 T3

Un compuesto de ejemplo de estos compuestos preferidos de la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste de

5 sal de ácido trifluoroacético de {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido metil-1H-imidazol-4-sulfónico; y

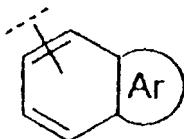
10 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

15 Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, con el anillo heteroaromático de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquilamino y acetamido.

20 15 El ejemplo de estos compuestos de la fórmula IA es {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido 6-cloro-piridina-3-sulfónico.

Otro compuesto preferido de la fórmula IA en donde R²es n-butilo es donde R⁵ es

25



30

y Ar se selecciona del grupo que consiste de un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene unos, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O Y S; y

35

un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que no tiene o tiene un N heteroátomos, el anillo aromático de 6 miembros fusionado que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

40 35 Un compuesto representativo de estos compuestos preferidos se selecciona del grupo que consiste de

N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-1-naftaleno-sulfonamida;

45 40 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico;

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico; y

50

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico.

Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo.

Un compuesto representativo de estos compuestos preferidos se selecciona del grupo que consiste de

55 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido propano-2-sulfónico;

N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-C-fenil-metanosulfonamida; y

60 60 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido etano-sulfónico.

Aun otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es alquenilo C₂₋₇ sustituido por fenilo.

65 65 Un compuesto representativo de esta modalidad preferida es {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}amida del ácido 2-fenil-etenosulfónico.

ES 2 298 722 T3

Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo. Representativo de este compuesto es N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-bencenosulfonamida.

Un compuesto preferido adicional de la fórmula IA donde R² es n-butilo es donde R⁵ es fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido.

Un compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por un sustituyente en el fenilo seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido.

Un compuesto más preferido de esta modalidad es donde un sustituyente es halógeno.

Un compuesto representativo del compuesto preferido en donde el fenilo tiene un sustituyente de halógeno seleccionado del grupo que consiste de

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-yodo-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-cloro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida; y

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-bromo-bencenosulfonamida.

Otra modalidad preferida de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y donde R⁵ es fenilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo alquilo C₁₋₇ y alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno.

Representativo de esta modalidad preferida de la fórmula IA es un compuesto seleccionado del grupo

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida; y

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida.

Otra modalidad de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y donde R⁵ es fenilo sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo nitro, alcoxi y alcoxi sustituido por halógeno.

ES 2 298 722 T3

Representativo de esta modalidad preferida de la fórmula IA es un compuesto seleccionado del grupo

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;

5 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-nitro-bencenosulfonamida;

10 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida; y

15 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido.

En una modalidad más preferida, estos dos sustituyentes, son halógeno. Una modalidad más preferida, adicional, 20 es cuando los dos sustituyentes de halógeno son cloro.

Representativo del compuesto preferido cuando los dos sustituyentes de halógeno son cloro es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

25 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,4-dicloro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida;

30 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,6-dicloro-bencenosulfonamida;

35 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3,5-dicloro-bencenosulfonamida;

40 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3,4-dicloro-bencenosulfonamida.

Otra modalidad preferida del compuesto de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por 45 dos sustituyentes de halógeno, y particularmente cuando uno de los sustituyentes de halógeno es cloro y el otro de los sustituyentes de halógeno es fluoro.

Un compuesto de ejemplo de esta modalidad preferida se selecciona del grupo que consiste de

50 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida; y

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonamida.

55 Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por dos sustituyentes de halógeno, particularmente cuando ambos de los sustituyentes de halógeno son flúor.

Un compuesto de ejemplo de este compuesto preferido se selecciona de grupo que consiste de

60 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida;

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida; y

65 N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3,4-difluoro-bencenosulfonamida.

ES 2 298 722 T3

Aún otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido, particularmente donde uno de los dos sustituyentes de fenilo es halógeno y el otro sustituyente de fenilo es alquilo C₁₋₇.

- 5 Un compuesto de ejemplo de este compuesto preferido se selecciona de grupo que consiste de
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida;
- 10 N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida;
- 15 N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2-cloro-6-metil-bencenosulfonamida; y
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida.
- 20 Aún otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido, particularmente en donde los dos sustituyentes de fenilo se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇ y nitro.
- 25 Un compuesto de ejemplo de esta modalidad preferida se selecciona de grupo que consiste de
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida;
- 30 N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida;
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
- 35 N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,5-dimetil-bencenosulfonamida; y
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2-metil-5-nitro-bencenosulfonamida.
- 40 Un compuesto preferido adicional de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido. Un compuesto más preferido con tres sustituyentes en el fenilo son de los tres sustituyentes se seleccionan de alquilo C₁₋₇ y halógeno.
- 45 Un compuesto representativo de este compuesto preferido se selecciona del grupo que consiste de
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,4,6-trimetil-bencenosulfonamida;
- 50 N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonamida;
- 55 N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonamida; y
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-C-fenil-metansulfonamida.
- 60 Un compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo y R⁵ es fenilo sustituido por cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido. Un compuesto más preferido con cuatro sustituyentes en el fenilo es donde los cuatro sustituyentes se seleccionan de alquilo C₁₋₇ y halógeno.

ES 2 298 722 T3

Un compuesto de ejemplo de este compuesto preferido se selecciona del grupo que consiste de

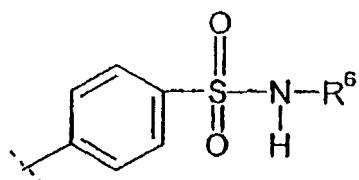
N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,3,5,6-tetrametil-bencenosulfonamida; y

⁵ N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo, R³ es

10

15



²⁰ y R⁶ es un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocíclico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

²⁵ Un compuesto representativo de este compuesto preferido se selecciona del grupo que consiste de

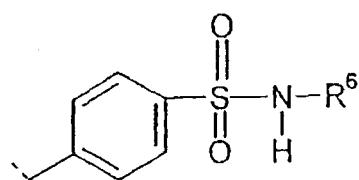
4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonamida; y

³⁰ 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-tiazol-2-il-bencenosulfonamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo, R³ es

35

40



⁴⁵ y R⁶ es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros con uno o dos N-heteroátomos, el anillo heterocíclico de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

Un compuesto de ejemplo de este compuesto preferido se selecciona del grupo que consiste de

⁵⁰ 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida;

4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida;

⁵⁵ 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida;

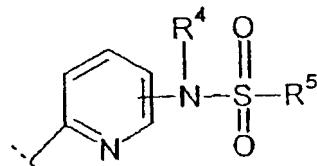
4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida; y

4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonamida.

65

ES 2 298 722 T3

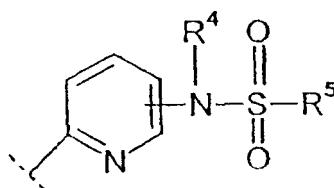
Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es n-butilo, R³ es



R⁴ es H y R⁵ es un anillo heterocílico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocílico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de 15 alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

Representativo de este compuesto preferido es {6-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

20 Otro compuesto preferido de la fórmula IA es donde R² es alquilo inferior sustituido por ciclobutilo, R³ es

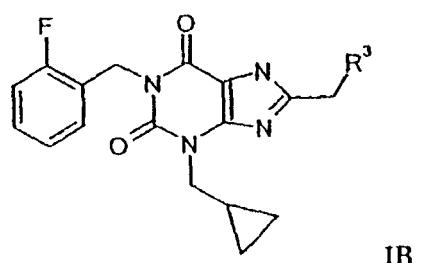


R⁴ es H y R⁵ es un anillo heterocílico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocílico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de 35 alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

Representativo de este compuesto preferido es {6-[3-ciclobutilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

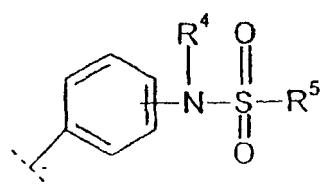
Otro compuesto preferido de la fórmula I tiene la fórmula

40



Un compuesto preferido de la fórmula IB es donde R³ es

55



R⁴ es H y R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N, y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo hetero-aromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado 65 del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

ES 2 298 722 T3

Un compuesto preferido adicional de la fórmula IB es donde el anillo heteroaromático de 5 miembros con dos heteroátomos tiene dos sustituyentes alquilo C₁₋₇.

El ejemplo de este compuesto preferido es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

5 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;

10 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico; y

15 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

1 Un compuesto preferido adicional de la fórmula IB es donde el anillo heteroaromático de 5 miembros con dos heteroátomos tiene un sustituyente alquilo inferior.

Representativo de este compuesto preferido es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

20 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido metil-1H-pirazol-4-sulfónico; y

25 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido metil-1H-imidazol-4-sulfónico.

Un compuesto preferido adicional de la fórmula IB es donde el anillo heteroaromático de 5 miembros con dos heteroátomos tiene un sustituyente alquilo C₁₋₇ y un sustituyente amino.

30 Ejemplo de este compuesto preferido es el compuesto sal de ácido trifluoroacético de la {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico.

Un compuesto preferido adicional de la fórmula IB es donde el anillo heteroaromático de 5 miembros con dos heteroátomos tiene un sustituyente alquilo C₁₋₇ y un sustituyente acetamido.

35 Ejemplo de este compuesto es N-(5-{4-[3-ciclopropil-metil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde el anillo heteroaromático de 5 miembros con dos heteroátomos tiene un sustituyente alquilo C₁₋₇ y un sustituyente halógeno.

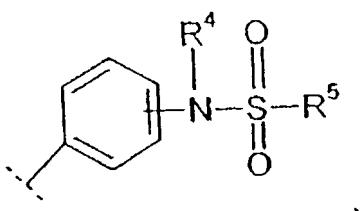
Ejemplo de este compuesto preferido es {4-[3-ciclo-propilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

45 Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde el anillo heteroaromático de 5 miembros con dos heteroátomos tiene tres sustituyentes seleccionados del grupo alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

50 Ejemplo de este compuesto preferido es {3-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde R³ es

55



60

65 R⁴ es H y R⁵ es fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitró y acetamido.

ES 2 298 722 T3

Un compuesto preferido, adicional de la fórmula IB es donde R⁴ es H y R⁵ es fenilo sustituido por un halógeno.

Ejemplo de este compuesto preferido es N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida.

5 Un compuesto preferido, adicional de la fórmula IB es donde R⁴ es H y R⁵ es fenilo sustituido por un alcoxi. Ejemplo de este compuesto preferido es N-{4-[3-ciclo-propilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-metoxi-bencenosulfonamida.

10 Un compuesto preferido, adicional de la fórmula IB es donde R⁴ es H y R⁵ es fenilo sustituido por un acetamido. Ejemplo de este compuesto preferido es N-{4-[3-ciclo-propilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-fenil)-acetamida.

15 Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde R⁴ es H y R⁵ es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, el anillo heteroaromático de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

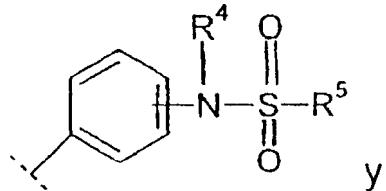
20 Un compuesto preferido de la fórmula IB es donde R⁴ es H y R⁵ es un anillo heteroaromático de 6 miembros, insustituido que tiene un N. Ejemplo de este compuesto preferido es sal de ácido trifluoro-acético de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido piridina-3-sulfónico.

Otro compuesto preferido de IB es donde R⁴ es H y R⁵ es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, está sustituido por dos sustituyentes de halógeno.

25 Ejemplo de este compuesto preferido es {4-[3-ciclo-propilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico.

Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde R³ es

30

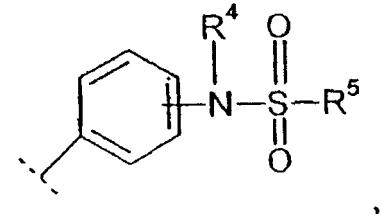


35

40 R⁴ es H, es donde R⁵ es alquilo inferior. Ejemplo de este compuesto preferido es N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metanosulfonamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde R³ es

45

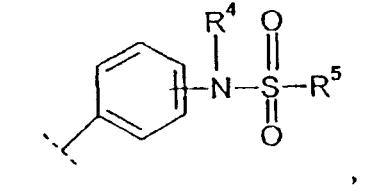


50

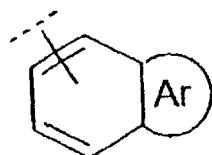
55 R⁴ es H, y donde R⁵ es alquilo inferior-amino. Ejemplo de este compuesto preferido es N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il-metil]-fenil}-N,N-dimetsulfamida.

Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde R³ es

60



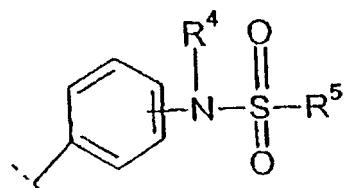
65



5 R⁴ es H, y R⁵ es en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente 10 seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

Ejemplo de este compuesto preferido es {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido quinolina-8-sulfónico.

15 Otro compuesto preferido de la fórmula IB es donde R³ es



20 R⁴ es alquilo C₁₋₇ y R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del 30 grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

Ejemplo de este compuesto preferido es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

35 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico; y

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico.

40 Especialmente preferido es un compuesto de la fórmula I seleccionado del grupo que consiste de

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

45 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico,

50 N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-metoxibenzenosulfonamida,

N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-fluorobenzenosulfonamida,

55 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico,

{3-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,-3dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

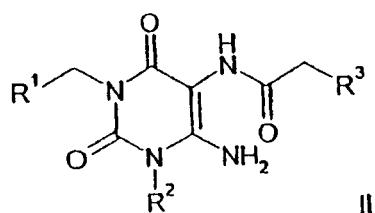
60 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

65 N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metiltiazol-2-il)-acetamida,

sal del ácido trifluoro-acético de la {4-[3-ciclo-propilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico,

- {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
- 5 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
- 10 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
- 15 N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-N,N-dimetilsulfamida,
- 20 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 25 N-(4-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-fenil)-acetamida,
- 30 N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida,
- 35 Sal de ácido trifluoroacético de la {4-[3-ciclo-propilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
- 40 N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metanosulfonamida,
- 45 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 50 {6-[3-ciclobutilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 55 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 60 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida,
- 65 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida,
- 70 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida;
- 75 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida; y
- 80 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonamida.

En una modalidad adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de la presente invención, proceso que comprende la ciclización de un compuesto de la fórmula II



en donde R¹, R² y R³ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para producir el compuesto de la fórmula I.

ES 2 298 722 T3

En una modalidad adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En una modalidad adicional, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I como sustancias activas terapéuticas, especialmente al uso de los compuestos de la fórmula para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con fosfoenolpiruvato-carboxicinasa, de manera más específica al uso de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento de diabetes tipo 2.

10 Prueba Biológica

Purificación de GST-PEPCK

15 Se suspendieron células *E. coli* que expresan GST-PEPCK en 5 volúmenes de amortiguador de lisis (Tris-hidroximetil-aminometilo 50 mM (TRIS), cloruro de sodio (NaCl) 150 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 10 mM ditiotreitol (DTT), Nonidet P-40 al 1%, pH al 7,4) en la presencia de inhibidores de proteasa, se incubó con lisozima a 200 microgramos/ml durante 30 minutos, a temperatura ambiente, y se trató con ultrasonido 4 x 30 segundos a 4°C. Despues de la centrifugación a 12,00 x g durante 20 minutos para remover material insoluble, el sobrenadante se cargó 20 en glutatona Sepharose (Pharmacia), se lavó con amortiguador de lisis seguido por lavado con amortiguador de lisis en la presencia de NP-40. El GST-PEPCK se eluyó con el mismo amortiguador que contiene glutatona 20 mM. La proteína eluida se concentró y dializó contra Hepes 25 mM (ácido N-[2-hidroxietil]piperazina-N'-[2-etanosulfónico), NaCl 150 mM, DTT 5 mM, glicerol al 30%, pH 7,4, y se almacenó a -20°C.

25 Ensayo de Enzima PEPCK

25 El efecto inhibitorio de los compuestos de la presente invención en la actividad enzimática PEPCK se determinó usando PEPCK citosólica humana recombinante, expresada y purificada de *E. coli* como una GST-fusión. La actividad de la enzima PEPCK dependiente de la guanosina-trifosfato (GTP) y manganeso catalizó la descarboxilación de oxalacetato que conduce a la formación de guanosina-difosfato (GDP) y fosfoenol-piruvato (PEP). Esta reacción se acopla 30 a reacciones catalizadas con piruvato-cinasa y lactato-deshidrogenasa y la velocidad total de reacción se determina al medir el cambio en la absorbancia a 340 nM (Chang, H.C. y Lane M.D., J. Biol. Chem 241:2413-2420, 1996). Se hicieron las siguientes modificaciones al protocolo: se adicionaron 2,5 µg de glutatona-S-transferasa (GST)-PEPCK, citosólica, humana, recombinante a una mezcla de reacción a temperatura ambiente que contuvo GTP, 0,3 nM, oxaloacetato (OAA), cloruro de magnesio 0,3 mM, (MgCl₂), cloruro de manganeso 0,075 mM (MnCl₂), fosfato de potasio 35 (K₂PO₄), pH 7,6 ditiotreitol (DTT) 1 mM, difosfato de adenosina (ADP) 0,2 mM, dinucleótido de nicotamida-adenina 1 mM, forma reducida (NADH), 0,9 Unidades/ml cada una de piruvato-cinasa y lactato-deshidrogenasa y 1 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA). Se adicionaron los compuestos de prueba tal que la concentración final de DMSO fue de 10%. Las reacciones se corrieron durante veinte minutos.

40 Se determinaron los valores K_m para GTP y OAA de acuerdo a las condiciones de Michelis-Menten como se describe en Cornisa-Bowden (Fundamentals of Enzyme Kinetics, 1995) esencialmente en las condiciones de ensayo acoplado descritas anteriormente. Para determinar las concentraciones a las cuales los compuestos de prueba inhibieron 50% de la enzima (IC₅₀), se emplearon las mezclas de reacción que contienen 3 veces y 10 veces los valores K_m calculados para GTP y OAA, respectivamente. Se adicionaron los compuestos de prueba a las reacciones sobre un 45 intervalo de concentraciones y se calcularon los IC₅₀, de las gráficas de concentración de inhibidor versus velocidad e enzima. Este método de determinación de los valores de IC₅₀ es igualmente aplicable a cálculos basados en ensayo celular de PEPCK.

50 Descripción General de Rutas de Síntesis

Derivados de PEPCK-sulfonamida

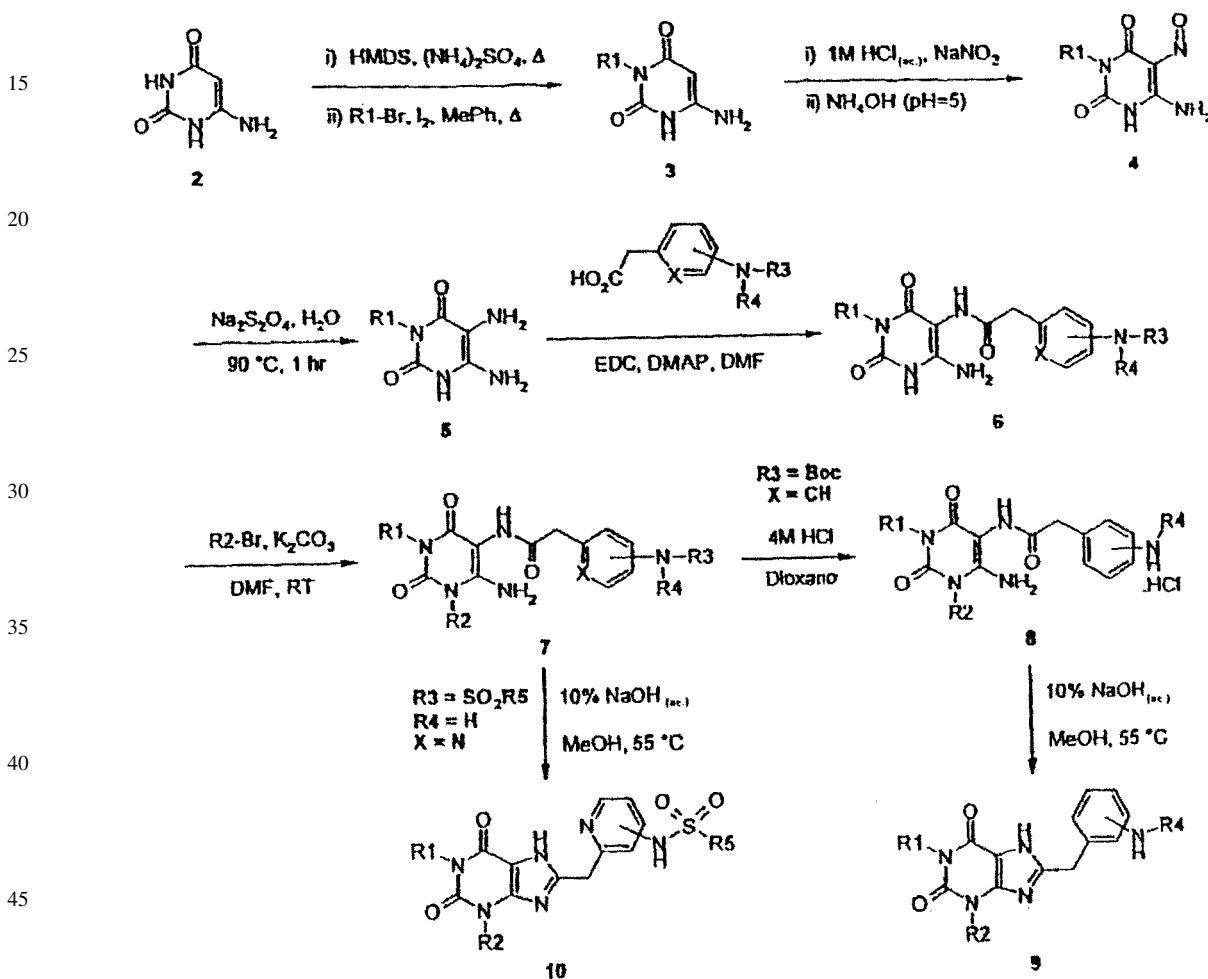
55 Los compuestos con la fórmula general proporcionada en la presente se pueden preparar por aplicación de las transformaciones apropiadas como se resume en los esquemas de reacción 1 hasta 7 inclusive. La estrategia típica empleada fue preparar un derivado que tiene anilina de una xantina 1,3,8-trisustituida que entonces se hicieron reaccionar con un cloruro de sulfonilo para formar el derivado deseado de sulfonamida. Si los derivados de sulfonamida resultantes también contuvieron grupos funcionales reactivos, fue posible la derivatización adición por aplicación de técnicas químicas normales. En los casos donde no fue posible montar los derivados de sulfonamida deseados por reacción de una xantina 1,3,8-trisustituida que contiene una anilina apropiadamente sustituida con un cloruro de sulfonilo, los 60 derivados deseados se prepararon al pre-montar el componente de sulfonamida y al incorporar este componente en el esquema de reacción de síntesis en lugar del precursor de anilina, o anilina protegida.

65 Un método usado para preparar algunos de los derivados de xantina 1,3,8-trisustituida que tiene un sustituyente de anilina que se usaron subsiguentemente para la preparación de los derivados de sulfonamida se muestra en el esquema de reacción 1. Iniciando de 6-amino-1H-piridina-2,4-diona 2 comercialmente disponible, se logró la alquilación del nitrógeno en la posición 3 para dar compuestos de la estructura general 3 usando el procedimiento de Müller como se describe en Tetrahedron Lett. 1991, 32(45), 6539. Los compuestos de la fórmula general 2 se convirtieron a sus derivados per-sililados al calentar en 1,1,1,3,3-hexametildisilizano (HMDS) comercialmente disponible en la presencia

de una cantidad catalítica de sulfato de amonio comercialmente disponible. Los derivados per-sililados intermedios de los compuestos de la fórmula general 2 se aislaron por concentración bajo alto vacío y se hicieron reaccionar inmediatamente con el agente de alquilación, comercialmente disponible, deseado, y una cantidad catalítica de yodo elemental comercialmente disponible al refluxo. La reacción se juzgó completa cuando se ha logrado un buen nivel de conversión a los derivados 3-sustituidos de la fórmula general 3 (como se juzga por cromatografía de capa delgada) y antes de la formación de cantidades significativas de sub-productos indeseados.

Esquema de reacción 1

10



50

La nitrosilación de 3-sustituidas-6-amino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 3 se realizó por el uso de un procedimiento similar de aquel de Müller *et al.*, como se describe en J. Med. Chem. 1993, 36, 3341. Los compuestos de la fórmula general 3 se calentaron en ácido clorhídrico 1 Molar acuoso y se trataron con nitrito de sodio comercialmente disponible para formar las 6-amino-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-dionas de color naranja a rojo de la fórmula general 4 que se aislaron como sólidos después del tratamiento de la mezcla de reacción con hidróxido de amonio acuoso 1 Molar hasta que la mezcla de reacción estaba a pH = 5. Los productos crudos se precipitaron, se aislaron por filtración y se usaron sin purificación adicional. Las 6-amino-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 4 se redujeron a las 5,6-diamino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 5 por el uso de un procedimiento similar a aquel de Müller *et al.*, como se describe en J. Med. Chem. 1993, 36, 3341.

Se adicionó en forma de porciones dihidrosulfito de sodio comercialmente disponible a una suspensión de los derivados nitroso de la fórmula general 4 en agua a aproximadamente 90°C . La reacción se juzgó completa cuando se había descargado completamente el color de los compuestos nitroso. La 5,6-diamino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 5 fueron relativamente inestables y se usaron inmediatamente en el siguiente paso en la ruta de síntesis sin purificación adicional.

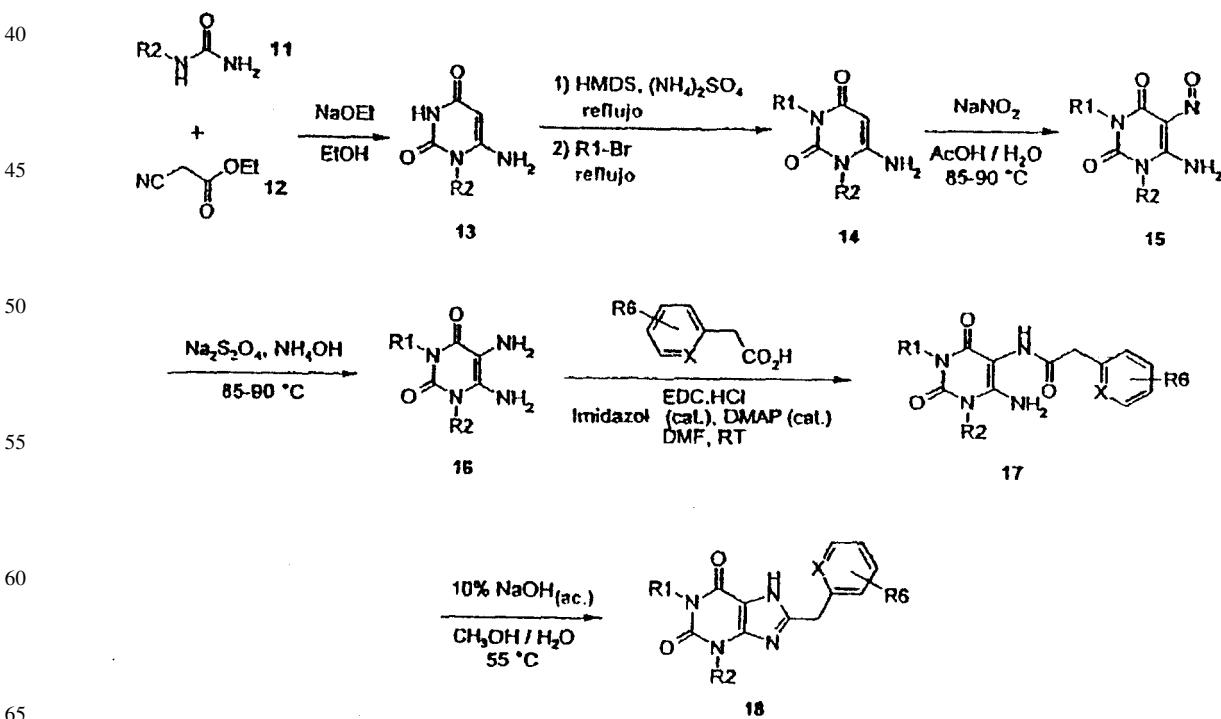
La acilación de las 5,6-diamino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 5 se realizó de acuerdo al procedimiento de Jacobson *et al.*, como se describe en J. Med. Chem. 1993, 36(10), 1333. El tratamiento de una mezcla de una diamina de la fórmula general 5 con un derivado de ácido aril- o heteroaril-acético o apropiadamente sustituido y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida comercialmente disponible (EDC) dio por resultado la formación de amida selectivamente en la posición 5 del anillo de 1H-pirimidina-2,4-diona para dar derivados de amida de la fórmula general 6. Los ácidos aril- y heteroaril-acéticos usados en este paso estuvieron ya sea comercialmente disponibles y se prepararon por las vías expuestas en los esquemas de reacción 6 y 7.

Los derivados de 5-acetamido-6-amino-uracilo de la fórmula general 6 se alquilaron selectivamente en la posición 1 de la 1H-pirimidina-2,4-diona para dar compuestos de la estructura general 7 por el uso del agente de alquilación apropiado con carbonato de potasio anhídrido en DMF por analogía con el procedimiento de Müller *et al.*, como se describe en Synthesis 1995, 1295. En el caso donde R³ en los compuestos de la fórmula general 7 fue un grupo Boc-protector y el átomo X de anillo fue carbono con un hidrógeno unido, el grupo Boc-protector se removió por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4 Molar comercialmente disponible en solución de p-dioxano. Las sales crudas de clorhidrato de la fórmula general 8 precipitaron de la mezcla de reacción y se aislaron por filtración y usaron sin purificación adicional. Los derivados de 5-acetamido-6-amino de la fórmula general 8 se ciclizaron para formar las xantinas 1,3,8-trisustituidas de la fórmula general 9 al calentar a aproximadamente 50°C en metanol que contiene solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% de una manera similar a aquella descrita por Müller *et al.*, en Synthesis 1995, 1295. Las reacciones se monitorizaron por TLC hasta que todo el derivado de 5-acetamido-6-amino de inicio de la fórmula general 8 se ha consumido. El derivado de xantina 1,3,8-trisustituidas que tiene anilina de la fórmula general 9 se aisló de la mezcla de reacción con suficiente pureza para modificación química subsiguiente por extracción y concentración.

En el caso donde en los compuestos de la fórmula general 7, R³ fue un grupo sulfonilo y el átomo X de anillo fue nitrógeno, la ciclización a los compuestos de la fórmula general 10 también se logró al calentar a aproximadamente 50°C en solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% que contiene metanol como se ha descrito anteriormente.

Otra vía que se usó para la preparación de derivados de xantina 1,3,8-trisustituida que ya sea tienen un sustituyente de anilina adecuado para la derivatización subsiguiente en un grupo sulfonamida o un grupo sulfonamida pre-formado se muestra en el Esquema de Reacción 2. El cianoacetato de etilo 12 comercialmente disponible y la urea 11 mono-sustituida, apropiadamente sustituida, comercialmente disponible se condensaron en la presencia de etóxido de sodio en etanol a reflujo de acuerdo al procedimiento de Papesch y Schroeder como se describe en J. Org. Chem. 1951, 16, 1879 para dar 1-sustituidas-6-amino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 13.

Esquema de reacción 2



ES 2 298 722 T3

Las sustituidas-6-amino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 13 se alquilaron luego en la posición 3 por aplicación del método de Müller *et al.*, como se describe en J. Med. Chem. 1993, 36, 3341. Este método es similar a aquel descrito anteriormente para el Esquema de Reacción 1 en donde los compuestos de la fórmula general 2 se convierten en compuestos de la fórmula general 3 y comprendió la mono-alquilación de los derivados per-sililados 5 de los compuestos de la fórmula general 13 con un agente de alquilación apropiado para dar los compuestos 1,3-dialquilados de la fórmula general 14.

La nitrosilación de las 1,3-disustituidas-6-amino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 14 se realizó de acuerdo al procedimiento de Müller *et al.*, como se describe en J. Med. Chem. 1993, 36, 3341. Los compuestos de la 10 fórmula general 14 se calentaron en ácido acético acuoso y se trataron con nitrito de sodio comercialmente disponible para formar las 6-amino-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-dionas coloreadas de naranja a rojo de la fórmula general 15 que se aislaron por filtración como sólidos después del enfriamiento a 0°C.

La 6-amino-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-dionas 15 se redujeron a las 5,6-diamino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la 15 fórmula general 16 con dihidrosulfito de sodio comercialmente disponible en hidróxido de amonio acuoso al 10% a aproximadamente 90°C. Este método se basa en el método descrito por Müller *et al.*, en J. Med. Chem. 1993, 36, 3341. La reacción se juzgó completa cuando se ha descargado completamente el color de los compuestos nitroso. La 5,6-diamino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 16 fueron relativamente inestables y se usaron inmediatamente 20 en el siguiente paso en la vía de síntesis sin purificación adicional.

La acilación de la 5,6-diamino-1H-pirimidina-2,4-dionas de la fórmula general 16 se realizó de acuerdo al procedimiento de Jacobson *et al.*, como se describe en J. Med. Chem. 1993, 36(10), 1333. El tratamiento de una mezcla de 25 una diamina de la fórmula general 16 y el derivado de ácido fenil- o acético heterocílico apropiadamente sustituido con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) comercialmente disponible dio por resultado formación de amida selectivamente en la posición 5 del anillo de 1H-pirimidina-2,4-diona para dar compuestos de la 30 fórmula general 17. Los derivados de amida de la fórmula general 17 fueron productos estables que no se purificaron típicamente después del aislamiento del producto de reacción crudo. En el caso donde $R^6 = NR^3R^4$, los compuestos de la fórmula general 17 fueron idénticos con los compuestos de la fórmula general 7 y se pueden derivatizar de una 35 manera similar (como se muestra en el Esquema de Reacción 1). En el caso donde $R^6 = N(Boc)R^4$, la anilina protegida se portó a través del paso de ciclización de xantina para formar compuestos de la fórmula general 18 y se removió de manera subsiguiente (ver Esquema de Reacción 4). El R^6 también puede ser un grupo sulfonamida que se unió al anillo de arilo o heteroarilo vía nitrógeno. Además, R^6 puede ser un grupo sulfonamida que se unió al anillo fenilo ($X = CH$) a través de azufre. Los ácidos aril-acéticos sustituidos con sulfonamida, necesarios, se prepararon como se resume en el Esquema de Reacción 6. Los derivados de 5-acetamido-6-amino de la fórmula general 17 se ciclizaron 40 para formar las xantinas 1,3,8-trisustituidas de la fórmula general 18 al calentar a aproximadamente 50°C en metanol que contiene solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% de una manera similar a la descrita por Müller *et al.*, en Synthesis 1995, 1295. Las reacciones se monitorizaron por TLC hasta que se ha consumido todos los derivados de 5-acetamido-6-amino de inicio de la fórmula general 17. Se obtuvieron productos puros usando técnicas normales de purificación química tal como cromatografía, cristalización o trituración.

Una tercera vía que se usó para preparar algunos de los derivados de xantina 1,3,8-trisustituida reivindicados en esta solicitud de patente se muestra en el Esquema de Reacción 3. A partir de la 6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona 45 comercialmente disponible 19, se obtuvo la alquilación selectiva del nitrógeno en la posición 1 del anillo de pirimidina con el agente de alquilación apropiado para dar compuestos de la fórmula general 20 con el uso de un método similar al de Ishikawa *et al.*, como se describe en Heterocycles 1990, 31(9), 1641. Usando las mismas condiciones de reacción y un segundo agente de alquilación (o un segundo equivalente del primer agente de alquilación) se introdujo luego un sustituyente en la posición 3 del anillo de pirimidina para terminar los compuestos de la fórmula general 21.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

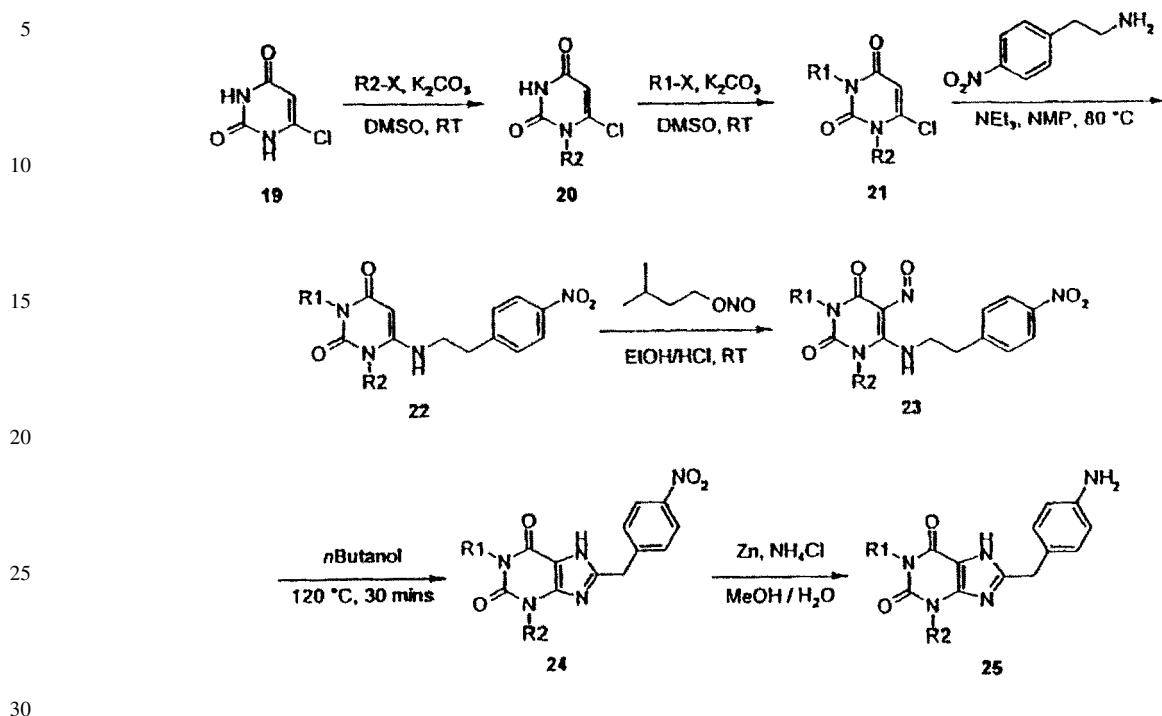
55

60

65

ES 2 298 722 T3

Esquema de reacción 3



El desplazamiento del cloruro de los compuestos de la fórmula general 21 con sal de clorhidrato de 2-(4-nitrofenil)-etilamina y trietilamina en N-metilpirrolidinona(NMP) a 75°C dio por resultado la formación del compuesto de la fórmula general 22. Estos procedimientos fueron de naturaleza similar a aquellos previamente descritos por Müller *et al.*, en J. Med. Chem. 1993, 36, 3341 y por Shamin *et al.*, en J. Med. Chem. 1989, 32(6), 1231 en donde se realizan transformaciones similares en los uracilos N¹-insustituidos.

El tratamiento de los compuestos de la fórmula general 22 con nitrito de isoamilo comercialmente disponible dio por resultado la introducción de un grupo nitroso en la posición 5 del anillo de uracilo como los compuestos de la fórmula general 23.

La ciclización de los derivados de uracilo 5-nitroso-6-amino-sustituidos de la fórmula general 23 a las xantinas trisustituidas de la fórmula general 24 se efectuó en n-butanol a refluxo como se muestra en el Esquema de Reacción 3. Los compuestos de la fórmula general 24 entonces se redujeron a las anilinas correspondientes de la fórmula general 25 con polvo de zinc y cloruro de amonio en metanol acuoso.

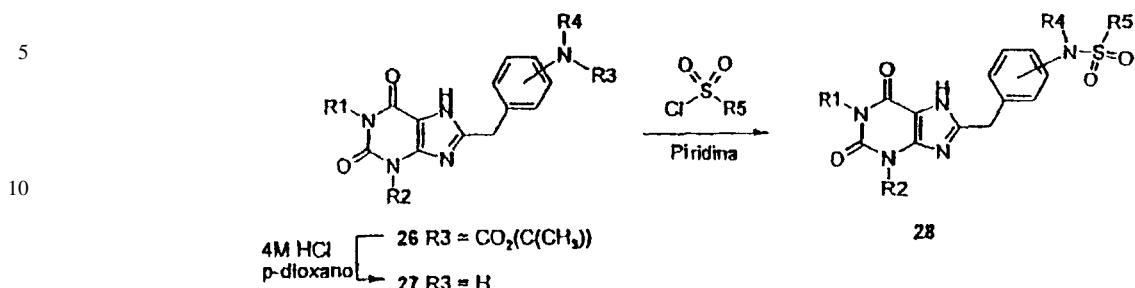
En el caso donde el producto final del Esquema de reacción 2, los compuestos de la fórmula general 18, fue una anilina Boc-protégida, el grupo protector tiene que ser separado antes de la funcionalización adicional del nitrógeno de la anilina. Como se muestra en el Esquema de Reacción 4, cuando el grupo protector fue Boc como los compuestos de la fórmula general 26, la anilina se liberó por tratamiento con cloruro de hidrógeno 4M comercialmente disponible en solución de p-dioxano para dar anilinas de la fórmula general 27 (que se aislaron como las sales de clorhidrato). Las anilinas de la fórmula general 27 fueron equivalentes con las anilinas de la fórmula general 9 y 25 preparadas como se muestra en los Esquemas de Reacción 1 y 3, respectivamente. La reacción de las anilinas preparadas por cualquiera de esas 3 rutas con un cloruro de sulfonilo dio por resultado la formación del derivado de sulfonamida de la fórmula general 28. En el caso donde R⁵ contuvo grupos químicamente reactivos, fue posible la modificación adicional de este residuo por aplicación de técnicas químicas normales, apropiadas.

60

65

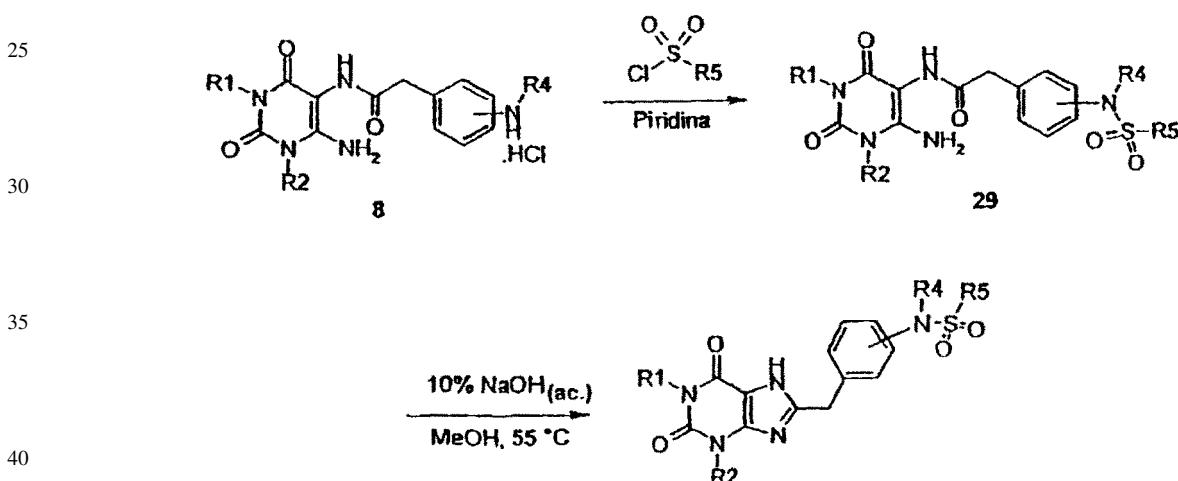
ES 2 298 722 T3

Esquema de reacción 4



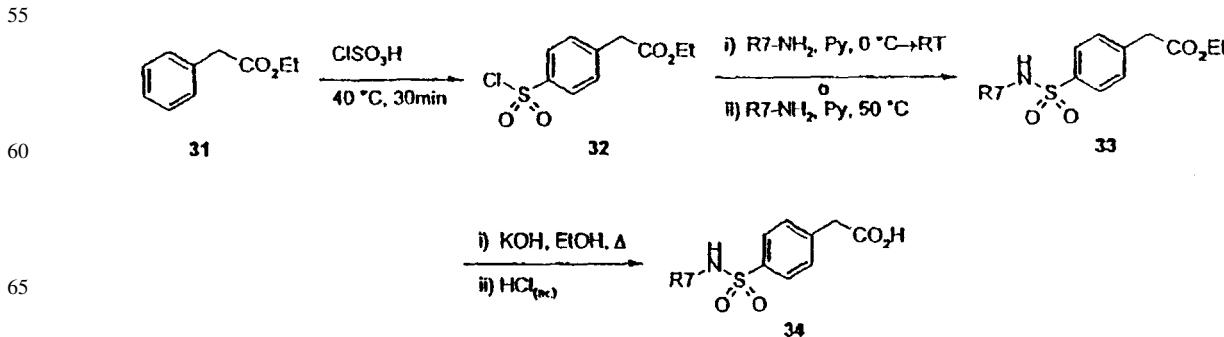
También fue posible formar una sulfonamida con anilinas de la fórmula general 8 antes de la ciclización a la xantina como se muestra en el Esquema de Reacción 5. Los derivados de 5-acetamido-6-amino-uracilo que contienen sulfonamida de la fórmula general 29 se ciclizaron a los derivados de xantina que contienen sulfonamida de la fórmula general 30 usando condiciones normales descritas anteriormente.

Esquema de reacción 5



En el Esquema de Reacción 2, cuando el componente de ácido aril-acético usado para acilar las diaminas de la fórmula general 16 contuvo un grupo sulfonamida que se unió al anillo de arilo a través de azufre, se prepararon los componentes de ácido aril-acético como se muestra en el Esquema de Reacción 6. Se preparó el éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-fenil)-acético (compuesto 32) a partir de éster etílico de ácido fenilacético comercialmente disponible con ácido clorosulfónico comercialmente disponible de acuerdo al procedimiento de Kawashima *et al.*, como se describe en Chem. Pharm. Bull. 1995, 43(7), 1132. Los cloruros de sulfonilo de la fórmula general 32 se condensaron con derivados de amina para dar sulfonamidas de la fórmula general 33 en piridina ya sea entre 0°C y temperatura ambiente o al calentar a 50°C. El éster etílico se separó al calentar con hidróxido de potasio en etanol seguido por tratamiento con ácido clorhídrico acuoso para formar ácidos carboxílicos de la fórmula general 34.

Esquema de reacción 6



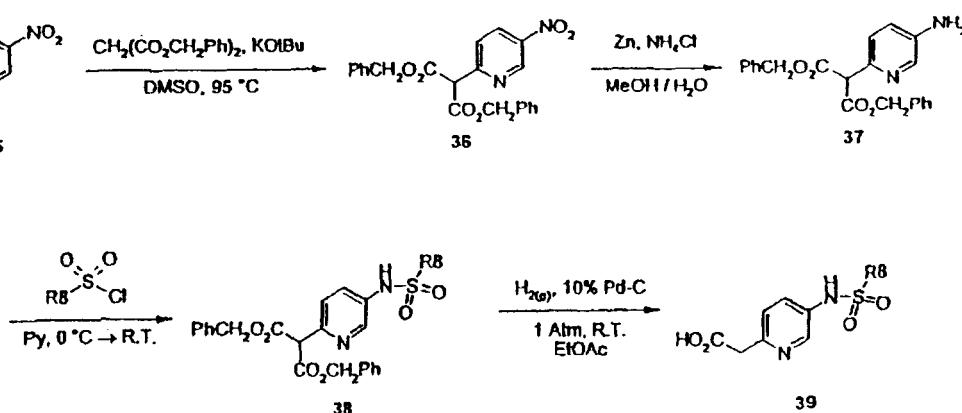
ES 2 298 722 T3

En los Esquemas 1 y 2, cuando el componente de ácido acético usado para acilar las diaminas de la fórmula general 5 y 16 respectivamente se unió a un anillo de piridina sustituido con sulfonamida, el componente de ácido heteroaril-acético se preparó por aplicación de los procedimientos resumidos en el Esquema de Reacción 7. La sal potásica de malonato de dibencilo se usó para desplazar el cloruro de la 2-cloro-5-nitro-piridina comercialmente disponible en 5 solución de dimetilsulfóxido a 95°C. La reducción del grupo nitro en compuestos de la fórmula general 36 se logró usando polvo de zinc y cloruro de amonio en metanol acuoso para dar la 5-amino-piridinas de la fórmula general 10 37. Las 5-amino-piridinas de la fórmula general 37 se condensaron luego con derivados de cloruro de sulfonilo bajo condiciones normales para dar sulfonamidas de la fórmula general 38. Cuando se sometieron a hidrogenólisis usando 1 atmósfera de presión de hidrógeno y paladio al 10% en carbón como catalizador, los malonatos de dibencilo de la fórmula general 38 se convirtieron en derivados de ácido 2-piridilacético sustituidos con sulfonamida de la fórmula general 39.

Esquema de reacción 7

15

20



25

30

35 Ejemplos

Ejemplo 1

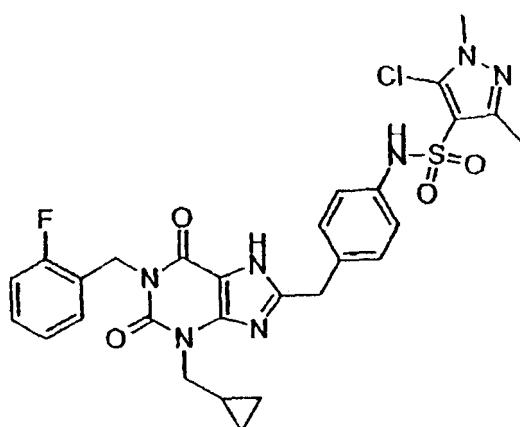
40 *{4-[3-ciclopropilmethyl-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico*

45

50

55

60



Este compuesto se preparó por las vías resumidas en los Esquemas de Reacción 1 y 4.

65

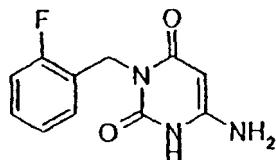
ES 2 298 722 T3

Paso 1

Preparación de 6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona

5

10



Una mezcla de 4-amino-2,6-dihidroxipirimidina (10 g, 79,0 mmol), sulfato de amonio (570 mg, 3,95 mmol), y hexametildisilizano (60 mL, 292,3 mmol) se calentó a reflujo durante 3,25 h. En este momento, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró *in vacuo* para dar un sólido blanco. El sólido se mezcló con tolueno (12 mL) bajo argón y luego se trató con bromuro de 2-fluorobencilo (12,6 mL, 102,7 mmol) y yodo (470 mg, 1,58 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se formó una suspensión parda. La reacción se agitó a 25°C durante la noche. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se trató con más solución de tiosulfato de sodio (2,47 g en 40 mL de agua). Una suspensión muy espesa se formó, la cual necesitó ser agitada a mano. Los sólidos se fraccionaron con una espátula. La mezcla se trató luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó bien con agua, tolueno, y luego éter. El sólido se secó luego *in vacuo* para dar 6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (20,80 g, cuantitativo) como un sólido café claro; LRMS para C₁₁H₁₀FN₃O₂S (M+H)⁺ a m/z = 236.

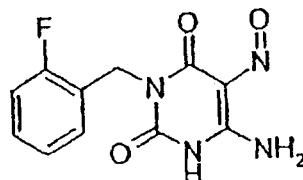
25

Paso 2

Preparación de 6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona

30

35



Una mezcla de 6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (2,4 g, 106, mmol) en una solución de ácido clorhídrico acuoso a 1,0 N a 25°C se trató con una solución de nitrito de sodio (0,95 g, 13,78 mmol) en agua (10 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. En este momento, la reacción se llevó a pH = 5 a través de tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de amonio 1,0 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua fría para dar 6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona (2,58 g, 92%; LRMS para C₁₁H₉FN₃O₃ (M+H)⁺ a m/z = 265.

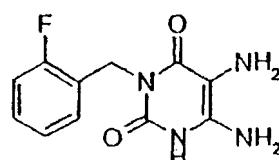
45

Paso 3

Preparación de 5,6-diamino-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona

50

55



Una mezcla de 6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona en agua a 80°C se trató con hidrosulfito de sodio (5,94 g, 34,16 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 30 minutos. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se enjuagaron con agua fría y éter frío, y se secaron *in vacuo* para dar la 5,6-diamino-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (2,34 g, 96%); LRMS para C₁₁H₁₁FN₄O₂ (M+H)⁺ a m/z = 251.

65

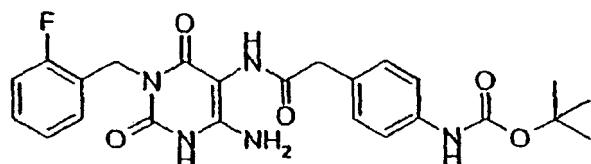
ES 2 298 722 T3

Paso 4

Preparación de éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil}-carbámico

5

10



Una solución del (4-ter-butoxicarbonilamino-fenil)-acético en N,N-dimetilformamida bajo argón a 25°C se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodi-imida. La reacción se agitó a 25°C durante 5 minutos. En este momento, la reacción se trató con 5,6-diamino-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona y 4-dimetilamino-piridina. La reacción se agitó a 25°C durante 18 h. En este momento, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua (75 mL) y se acidificó a pH = 5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N. El sólido resultante se recolectó por filtración, se enjuagó bien con agua y éter frío, se secó *in vacuo* para dar éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil}-carbámico (4,10 g, 91%) como un sólido amarillo; LRMS para C₂₈H₃₂FN₅O₅ (M+H)⁺ a m/z = 538.

15

Paso 5

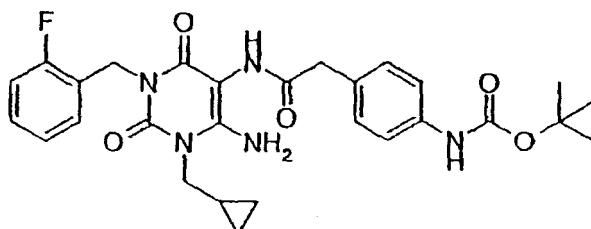
20

Preparación del éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil}-carbámico

25

30

35



40

45

50

Una solución del éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil}-carbámico en N,N-dimetilformamida (2,5 g, 5,17 mmol) a 25°C bajo argón se trató con carbonato de potasio (6,43 g, 46,53 mmol) seguido por bromuro de ciclopropil-metilo (752 mg, 7,76 mmol). La suspensión se agitó a 25°C durante la noche. En este momento, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con una solución de agua (100 mL) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N (31 mL). La suspensión resultante se diluyó con cloroformo y neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, cloruro de metileno/metanol 97/3) dio el éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil}-carbámico (1,45 g, 52%) como una espuma naranja; EI-HRMS m/e calculado para C₂₈H₃₂FN₅O₅ (M⁺) 537.2387, encontrado 537.2387.

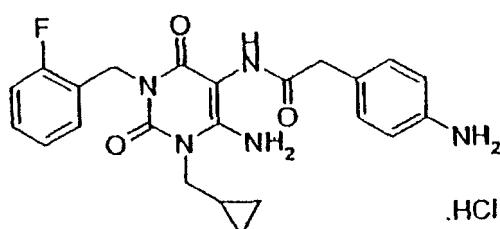
55

Paso 6

Preparación de sal de clorhidrato de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-amino-fenil)-acetamida

60

65



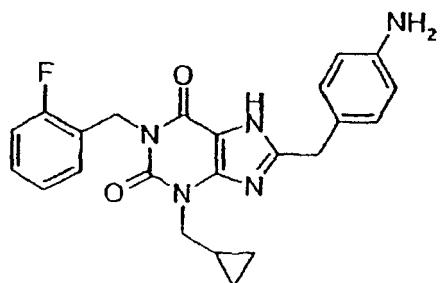
ES 2 298 722 T3

Una solución del éster ter-butílico del ácido (4-[{6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoyl]-metil}-fenil)-carbámico (2,20 g, 4,10 mmol) en una solución de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4,0 N en dioxano (37,0 mL) se agitó a 25°C durante 1 h. Una suspensión se formó durante este tiempo. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con dioxano y éter dietílico frío, se secó *in vacuo* para dar sal de clorhidrato de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-amino-fenil)-acetamida, (1,73 g, 89%); LRMS para C₂₃H₂₃FN₅O₃ (M+H)⁺ a m/z = 438.

10 Paso 7

Preparación de 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropil-metil-1-(2-fluoro-bencil)-3,4,5,7-tetrahidro-purina-2,6-diona

15



20

25

Una solución de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-amino-fenil)-acetamida (850 mg, 1,79 mmol) en metanol (20 mL) a 25°C se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (10,7 mL). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 4,5 h. En este momento, la reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 mL). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N, y luego se re-extraajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,4,5,7-tetrahidro-purina-2,6-diona (607 mg, 81%) como un sólido amarillo pálido; LRMS para C₂₈H₂₉FN₇O₅S (M+H)⁺ a m/z = 630.

40 Paso 8

Preparación de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

45 Una solución de 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (2,0 g, 4,77 mmol) en piridina (30 mL) bajo argón a 25°C se trató con cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-sulfonio (1,31 g, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con cloruro de metileno (500 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N (3 x 100 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno (1 x 250 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se agitó en acetona (25 mL) durante 20 minutos y luego se colocó en un congelador durante 1 hora. Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con acetona frío, y se secaron *in vacuo* para dar {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (2,53 g, 87%) como un sólido amarillo; FAB-HRMS m/e calculado para C₂₈H₂₇ClFN₇O₄S (M+H)⁺ 612.1596, encontrado 612.1585.

55 Los compuestos citados en los Ejemplos 2 ó 6 se obtuvieron de una manera análoga a aquella descrita en el ejemplo 1.

60

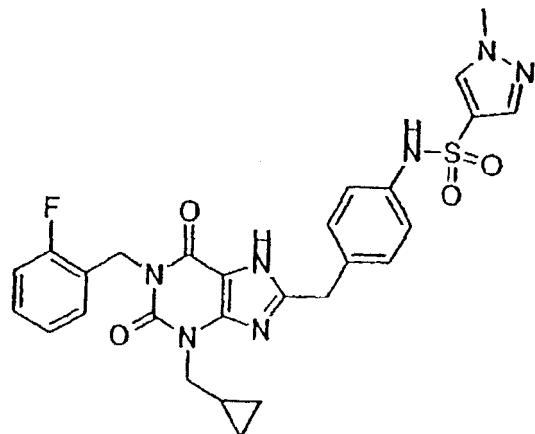
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 2

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido metil-1H-pirazol-4-sulfónico

5



25

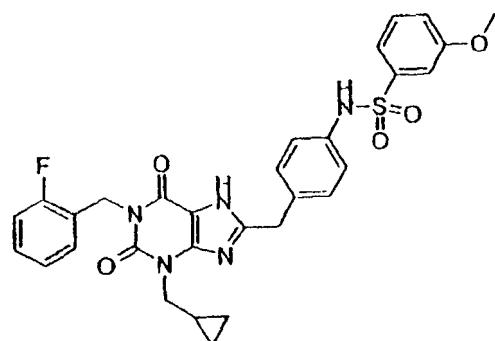
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diona y clo-
ruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo. Sólido blanquecino; EI-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{26}FN_7O_4S$ (M^+) 563.1751, encontrado 563.1752.

30

Ejemplo 3

N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-metoxi-bence-
nosulfonamida

35



50

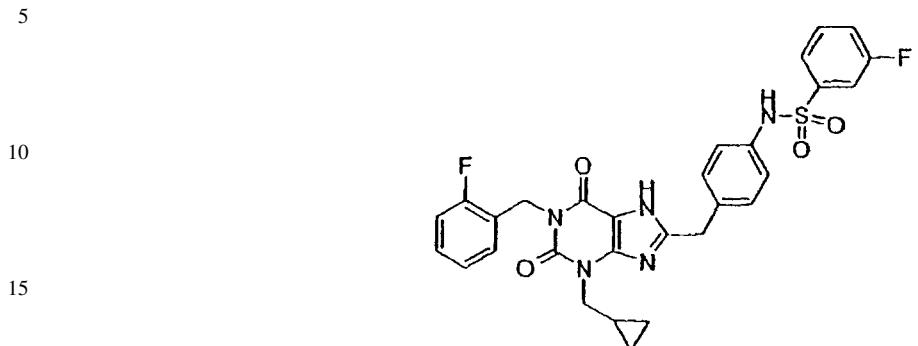
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diona y clo-
ruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo. Sólido blanco; EI-HRMS m/e calculado para $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$ (M^+) 589.1795, en-
contrado 589.1801.

60

65

Ejemplo 4

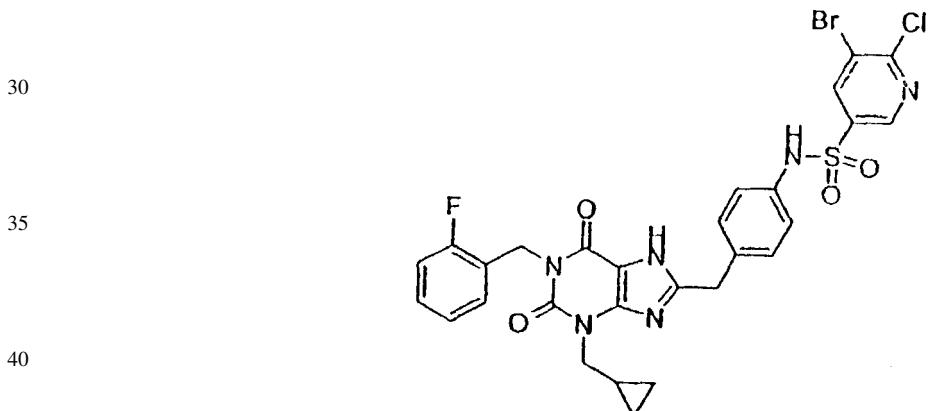
5 *N-[4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida*



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diona y clo-
20 ruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo. Sólido café claro; EI-HRMS m/e calculado para $C_{29}H_{25}F_2N_5O_4S$ (M^+) 577.1595,
encontrado 577.1599.

Ejemplo 5

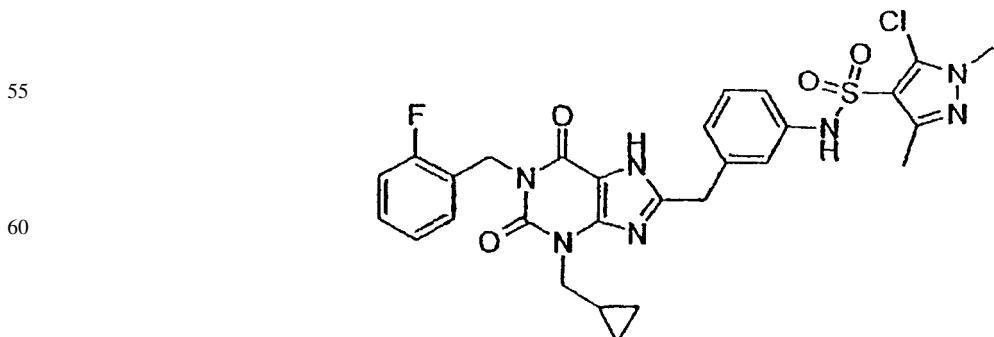
25 *N-[4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-amida del ácido
5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico*



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropil-metil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diona y clo-
45 ruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo. Sólido rosa; EI-HRMS m/e calculado para $C_{28}H_{23}BrClFN_6O_4S$ ($M+H^+$) 673.0430
encontrado 673.0439.

Ejemplo 6

50 *{3-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-
cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico*



Preparada a partir de 8-(3-amino-bencil)-3-ciclopropil-metil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diona y clo-
66 ruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo. Sólido amarillo claro; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{28}H_{27}ClFN_7O_4S$ ($M+Na^+$) 634.1411, encontrado 634.1410.

Ejemplo 7

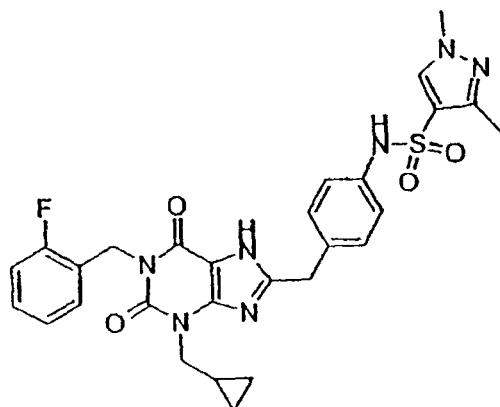
{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

5

10

15

20



Una mezcla de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (300 mg, 0,49 mmol) en cloruro de metileno (125 mL) y 25 metanol (125 mL) a 25°C se trató con Pd al 10%/C (1,0 g) y acetato de sodio (134 mg, 1,22 mmol). La mezcla resultante se hidrógeno en una bomba Parr a 3,51 kg/cm² (50 libras/pulg²) durante 24 horas. En este tiempo, la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con una solución de cloruro de metileno/metanol 8/2 (200 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* para dar un sólido blanco. Este sólido se disolvió en una solución de metanol/cloruro de metileno 5/95. Los orgánicos se lavaron con agua (1 x 25 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con cloroformo (1 x 50 mL). Los orgánicos combinados e secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (184 mg, 65% como un sólido blanco; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₈H₂₈FN₇O₄S (M+H)⁺ 578.1980, encontrado 578.1987.

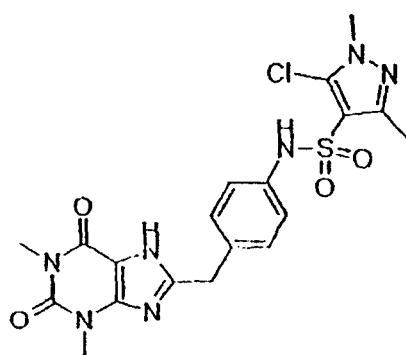
30 Ejemplo 8

{4-[1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

40

45

50



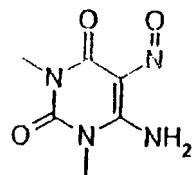
55 Este compuesto se preparó por una combinación de las vías resumidas en los esquemas de reacción 1, 2 y 4.

Paso 1

Preparación de 6-amino-1,3-dimetil-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona

60

65

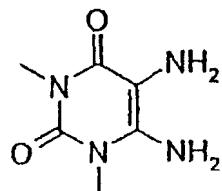


ES 2 298 722 T3

Se disolvió 6-amino-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona comercialmente disponible (10 mmol) en agua/ácido acético glacial 1:1 (50 mL de volumen total) a 80°C y se adicionó en porciones nitrito de sodio (20 mmol). Después que terminó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante una hora. Se enfrió en hielo durante 30 minutos, luego se filtró y lavó con agua. El precipitado se secó *in vacuo* para dar 6-amino-1,3-dimetil-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona cruda como un sólido color rojo-violeta que fue de pureza suficiente para el uso subsiguiente sin purificación adicional (89%).

10 Paso 2

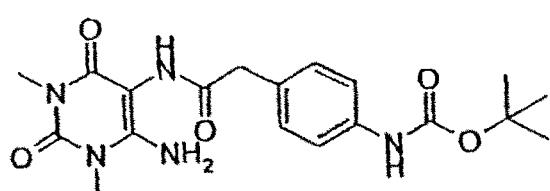
Preparación de 5,6-amino-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-dion



Se suspendió 6-amino-1,3-dimetil-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona cruda (5 mmol) en agua (7 mL) a 40°C y se trató con ditionita sódica (17,5 mmol). Después de 20 minutos a 40°C, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 25 30 minutos y luego se enfrió en hielo durante 30 minutos. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua fría, se secó *in vacuo* para dar 5,6-amino-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona cruda como un sólido color beige claro que fue de pureza suficiente para uso subsiguiente sin purificación adicional (80%).

30 Paso 3

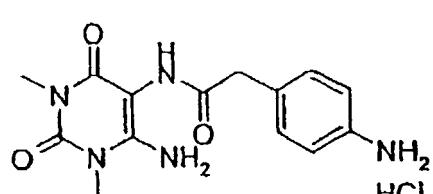
Preparación de éster ter-butílico del ácido {4-[(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-carbaoil)-metil]-fenil}-carbámico



45 A una solución del ácido (4-ter-butoxicarbonilamino-fenil)-acético (0,825 mmol) y 5,6-diamino-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona cruda (0,75 mmol) en N,N-dimetil-formamida (3 mL) bajo argón a 25°C se adicionó clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (0,825 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,15 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 horas. En este tiempo, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con agua y el sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó bien con agua y se secó *in vacuo* para dar el éster ter-butílico del 50 ácido {4-[(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil)-metil]-fenil}-carbámico crudo como un sólido color beige claro que fue de pureza suficiente para uso subsiguiente sin purificación adicional (87%).

Paso 4

55 *Preparación de sal de clorhidrato de N-(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-2-(4-amino-fenil)-acetamida*

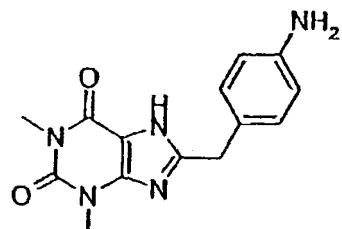


ES 2 298 722 T3

Se adicionó éster ter-butílico del ácido {4-[(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-carbamoil)-metil]-fenil}-carbámico crudo (0,65 mmol) a una solución 4M de cloruro de hidrógeno en p-dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con p-dioxano y éter entonces se secó *in vacuo* para dar la sal de clorhidrato de N-(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-2-(4-amino-fenil)-acetamida como un sólido color beige claro que fue de pureza suficiente para uso subsiguiente sin purificación adicional (cuantitativa).

Paso 5

10 *Preparación de 8-(4-amino-bencil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona*



A una solución de la sal de clorhidrato de N-(6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-2-(4-amino-fenil)-acetamida cruda (0,68 mmol) en metanol (35 mL) se adicionó hidróxido de sodio acuoso al 10% p/w (3,4 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* a sequedad y el residuo se trituró con tetrahidrofurano caliente y se filtró para remover el material inorgánico insoluble. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar 8-(4-amino-bencil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona cruda que fue de pureza suficiente para uso subsiguiente sin purificación adicional (58%).

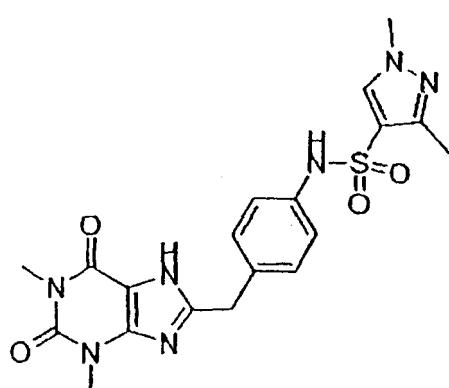
Paso 6

30 *Preparación de {4-[1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico*

35 A una solución de 8-(4-amino-bencil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona cruda (0,2 mmol) en piridina (2 mL) a 0°C se adicionó cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,2 mmol) y la mezcla se dejó agitar y calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1M hasta que se removió toda la piridina de la fase orgánica y los lavados acuosos combinados se extrajeron nuevamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron 40 *in vacuo* para dar un sólido naranja. Se purificó por trituración con acetonitrilo caliente para dar {4-[1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico como un sólido naranja pálido (51%); EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀ClB₇O₄S (M⁺) 477.0986, encontrado 477.0994.

Ejemplo 9

45 *[4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico*

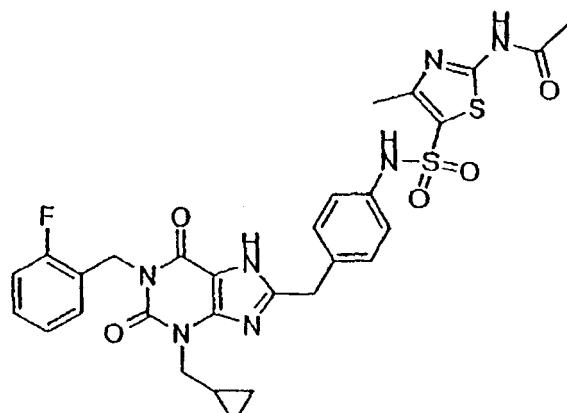


65 Se disolvió {4-[1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (0,082 mmol) en metanol (70 mL) y diclorometano (10 mL) y el recipiente de reacción se enjuagó con argón antes de adicionar paladio al 10% en carbón (100 mg). El recipiente de reacción se cargó con gas de hidrógeno a 3,51 kg/cm² (50 libras/pulgada cuadrada) de presión y se agitó durante 24 horas. Se adicionó

paladio al 10% adicional en carbón (50 mg) y la hidrogenólisis continuó a 3,51 kg/cm² (50 libras/pulg²) de presión de gas de hidrógeno durante 24 horas adicionales. En este tiempo, no permaneció material de inicio. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía usando sílice eluida con metanol al 10% v/v en cloroformo para dar después de la concentración *in vacuo* [4-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico como un sólido incoloro (38%); EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁N₇O₄S (M⁺) 443.1376, encontrado 443.1364.

Ejemplo 10

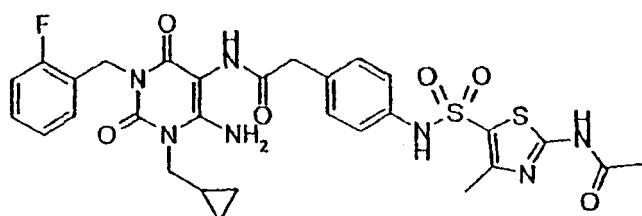
- 10 10 N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metiltiazol-2-il)-acetamida



30 Paso 1

Preparación de 2-[4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilamino)-fenil]-N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]acetamida

35



45

Una solución de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-amino-fenil)-acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, 75 mg, 0,16 mmol) en piridina (1,6 mL) se agitó a 25°C durante 5 minutos. Esta solución entonces se trató con cloruro de 2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo (44 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió en una mezcla de cloruro de metileno (50 mL) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N (10 mL). Esta mezcla se extrajo con una solución de metanol cloruro de metileno 1/9 (1 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck, malla 230-400, metanol/cloruro de metileno 7/93) dio 2-[4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilamino)-fenil]-N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-acetamida (56,4 mg, 54%) como un sólido blanquecino; FAB-HRMS m/e calculado para C₂₉H₃₀FN₇O₆S₂ (M⁺) 655.1683, encontrado 655.1679.

55

Paso 2

Preparación de N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il-metil]-fenilsulfamoil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida

60

Una solución de 2-[4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilamino)-fenil]-N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-acetamida (56 mg, 0,085 mmol) en metanol calentado a 50°C se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (0,34 mL, 0,085 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. En este momento, la reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con agua, y se acidificó a pH = 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N (0,9 mL). Esta mezcla se enfrió en un baño de hielo. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron *in vacuo*. La HPLC (acetona-nitrilo al 20-80%-agua) dio N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-

ES 2 298 722 T3

ilmethyl]-fenilsulfamoyl}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (16,1 mg, 29,7%) como un sólido blanco; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{29}H_{28}FN_7O_5S_2$ ($M+H$)⁺ 638.1656, encontrado 638.1641; y sal del ácido trifluoro-acético de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (5,4 mg, 10%) como un sólido blanco; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{26}FN_7O_4S_2$ ($M+H$)⁺ 596.1550, encontrado 596.1547.

Los compuestos citados en los ejemplo 11 a 18 se obtuvieron de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 10.

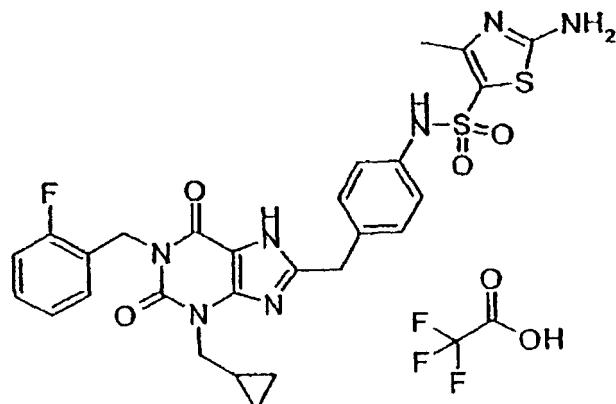
10

Ejemplo 11

Sal de ácido trifluoroacético de {4-[3-ciclopropil-metil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico

15

20



25

30

Preparada a partir de 2-[4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilamino)-fenil]-N-[6-amino-1-ciclopropil-metil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-acetamida. Sólido blanco; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{26}FN_7O_4S_2$ ($M+H$)⁺ 596.1550, encontrado 596.1547.

40

Ejemplo 12

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico

45

50

55

60

Preparada a partir de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-fenil]-acetamida. Sólido blanco; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{28}H_{27}FN_6O_5S$ ($M+H$)⁺ 579.1826, encontrado 579.1822.

65

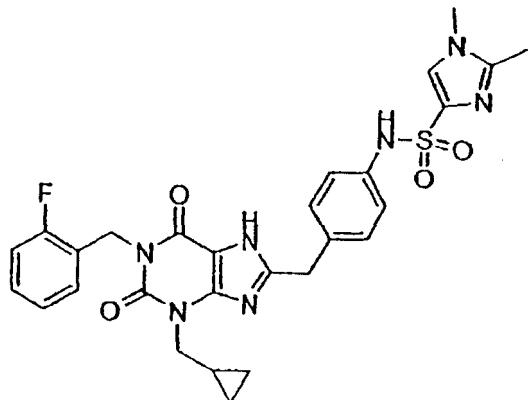
ES 2 298 722 T3

Ejemplo 13

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico

5

10



15

20

25

Preparada a partir de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-fenil]-acetamida. Sólido blanco; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{28}H_{28}FN_7O_4S$ ($M+H$)⁺ 578.1986, encontrado 578.1976.

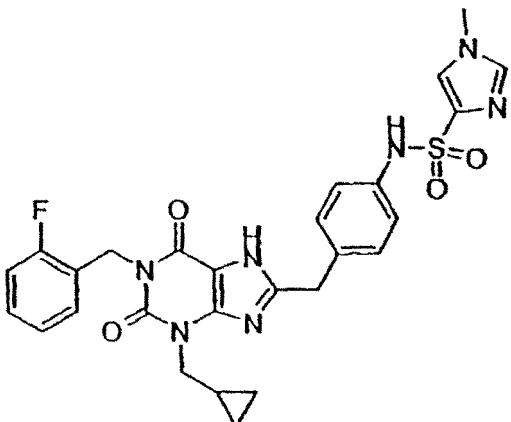
30

Ejemplo 14

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido metil-1H-imidazol-4-sulfónico

35

40



45

50

55

Preparada a partir de N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-fenil]-acetamida. Sólido blanco; LRMS para $C_{27}H_{26}FN_7O_4S$ ($M+H$)⁺ a m/z = 564.

60

65

Ejemplo 15

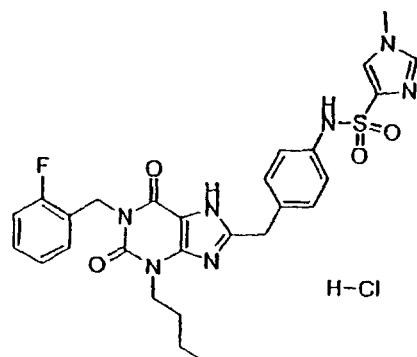
Sal de clorhidrato de {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido metil-1H-imidazol-4-sulfónico

5

10

15

20



Preparada a partir de N-[6-amino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4,-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-fenil]-acetamida. Sólido blanco; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{28}FN_7O_4S$ (M+H)⁺ 566.1986, encontrado 566.1971.

25

Ejemplo 16

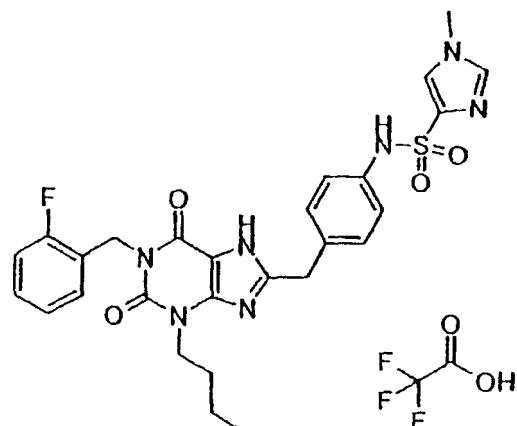
30 Sal del ácido trifluoroacético de {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido metil-1H-imidazol-4-sulfónico

35

40

45

50



Preparada a partir de N-[6-amino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-fenil]-acetamida. Sólido blanco; LRMS para $C_{27}H_{28}FN_7O_4S$ (M+H)⁺ a m/z = 566.

55

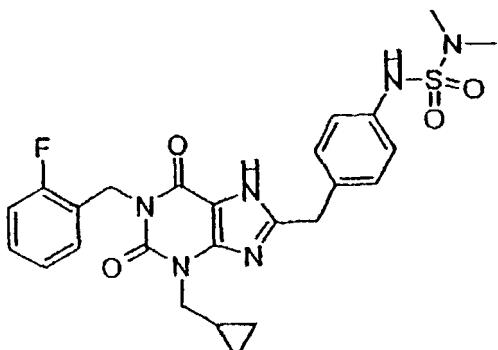
60

65

Ejemplo 17

5 *N-[4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-N,N-dimetil-sulfamida*

10



15

20

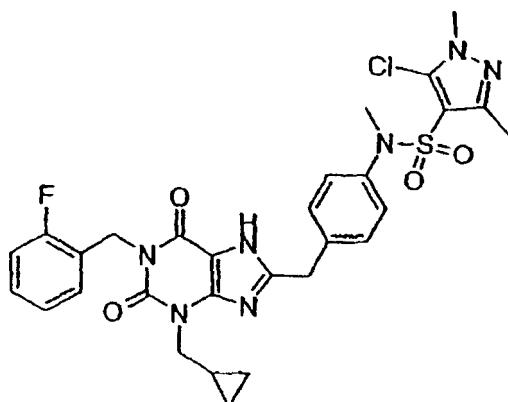
Preparada a partir de *N*-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-fenil]-acetamida. Sólido blanquecino; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{27}FN_6O_4S$ ($M+H$)⁺ 527.1877, encontrado 527.1858.

25

Ejemplo 18

30 *{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico*

35



40

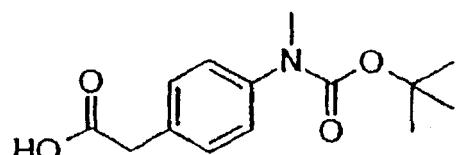
45

Paso 1

50

Preparación del ácido [4-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-acético

55



60

65 A una solución del éster metílico del ácido [4-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-acético (preparado de acuerdo al procedimiento de Hay *et. al.*, como se describe en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 19, 2759) (2,68 mmol) en metanol (10 mL) se adicionó solución acuosa de hidróxido de litio 1,0 M (13,7 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo luego se lavó con éter (25 mL), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 3,0 M a pH = 4 en tanto que se agita y enfriá en un baño de hielo. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para dar ácido [4-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-acético como un sólido incoloro (70%).

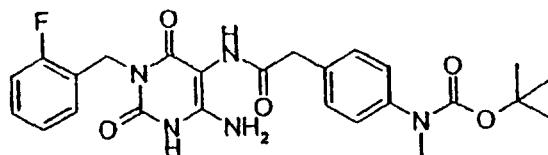
ES 2 298 722 T3

Paso 2

Preparación de éster ter-butílico del ácido (4-{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-metil-carbámico

5

10



15 Preparado por el mismo procedimiento como se describe para la preparación del éster ter-butílico del ácido (4-{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-carbámico (ejemplo 1, paso 4) excepto que se usó ácido [4-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-acético en lugar de ácido (4-ter-butoxicarbonilamino-fenil)-acético. Se obtuvo éster ter-butílico del ácido (4-{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-metil-carbámico crudo como un sólido amarillo que fue de pureza suficiente para ser usado subsiguientemente sin purificación adicional.

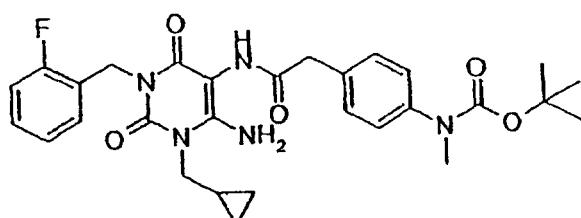
20

Paso 3

Preparación de éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-metil-carbámico

25

30



35

40 Preparado por el mismo procedimiento como se describe para la preparación del éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-carbámico excepto que se usó éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-metil-carbámico en lugar del éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-carbámico. Se purificó por cromatografía usando sílice eluida con metanol al 3% v/v en cloroformo para dar el éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-metil-carbámico como una espuma sólida incolora (63% de rendimiento a partir del ácido [4-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-fenil]-acético).

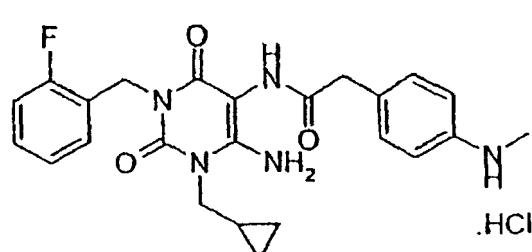
45

Paso 4

Preparación de clorhidrato de N-[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-metilamino-fenil)-acetamida

50

55



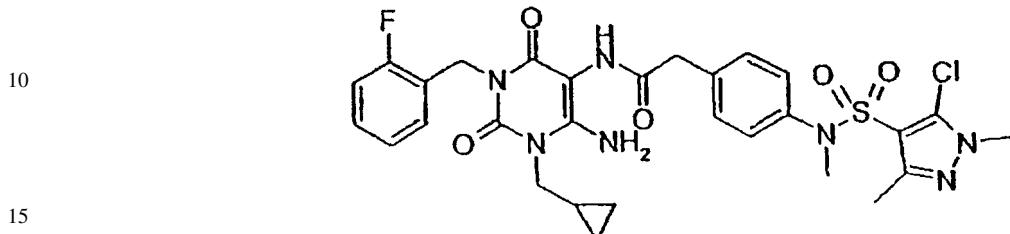
60

65 Preparado por el mismo método como se describe para la preparación de la sal de clorhidrato de N-[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-amino-fenil)-acetamida (ejemplo 1, paso 6) excepto que se usó el éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-metil-carbámico en lugar del éster ter-butílico del ácido (4-{{[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-ilcarbamoil]-metil}-fenil)-carbámico. Se obtuvo clorhidrato de N-[6-amino-1-ciclopropilmethyl-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-metilamino-fenil)-acetamida; como un sólido verde que fue de pureza suficiente para ser usados subsiguientemente sin purificación adicional.

Paso 5

Preparación de *N*-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-{4-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-metil-amino]-fenil}-acetamida

5



A una solución del clorhidrato de *N*-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-(4-metilamino-fenil)-acetamida (0,246 mmol) en piridina (2,5 mL) se adicionó cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-sulfonilo (0,295 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en diclorometano y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo*. Se purificó por cromatografía usando sílice eluida con metanol al 3% v/v en diclorometano para dar *N*-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-{4-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-metil-amino]-fenil}-acetamida como un sólido blanquecino (53%).

Paso 6

30

Preparación de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico

A una solución de *N*-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-{4-[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonil)-metil-amino]-fenil}-acetamida (0,119 mmol) en metanol (2 mL) se adicionó solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% p/v (1 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1,5 horas. El metanol se separó *in vacuo* y el residuo acuoso se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. La suspensión acuosa se extrajo con cloroformo, los extractos combinados de cloroformo se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*, el residuo se trituró con acetonitrilo para dar {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfónico como un sólido incoloro (50%); (ES)+-HRMS m/e calculado para C₂₉H₂₉ClFN₇O₄S (M+Na)⁺ 648.1566, encontrado 648.1566.

45 Ejemplo 19

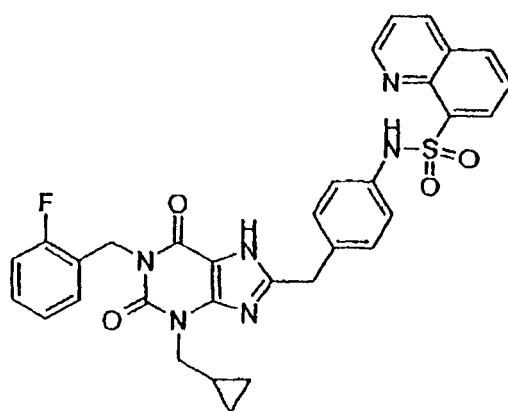
{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido quinolina-8-sulfónico

50

55

60

65



Este compuesto se preparó a través de las vías mostradas en los Esquemas de Reacción 2 y 4.

ES 2 298 722 T3

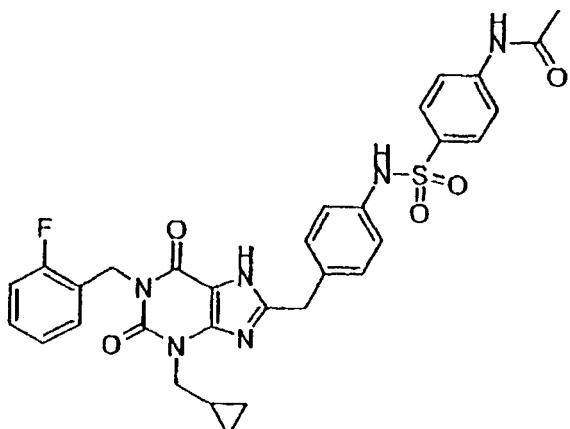
Se condensó 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona con cloruro de 8-quinolinsulfonilo bajo condiciones normales para dar la sulfonamida señalada. La recristalización a partir de acetonitrilo dio el producto puro como un sólido blanquecino (53%); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δH13,45 (s, 1H); 10,12 (s, 1H); 9,21 (dd, J = 4,2, 1,1 Hz, 1H); 8,59 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H); 8,41 (dd, J = 7,13, 1,5 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 7,82-7,73 (m, 2H); 7,45-7,00 (m, 8H); 5,16 (s, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,86 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 1,30-1,10 (m, 1H) y 0,50-0,30 (m, 4H); EI-HRMS m/e calculado para C₃₂H₂₇FN₆O₄S (M⁺) 610.1798, encontrado 610.1804.

Ejemplo 20

¹⁰ N-(4-[4-{3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-fe-

nil)-acetamida

¹⁵



²⁰

²⁵

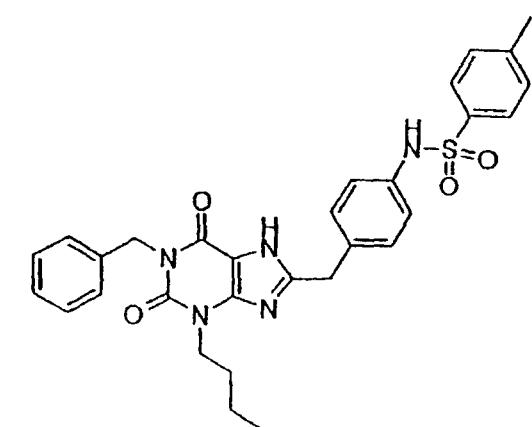
³⁰

Se condensó 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo bajo las condiciones previamente descritas para dar la sulfonamida señalada. Se recristalizó a partir de acetonitrilo para dar el producto crudo como un sólido blanquecino (60%); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,53 (s, 1H); 10,36 (s, 1H); 10,23 (s, 1H); 7,75 (s, 4H), 7,40-7,05 (m, 8H); 5,19 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 2,13 (s, 3H); 1,35-1,15 (m, 1H) y 0,55-0,35 (m, 4H); EI-HRMS m/e calculado para C₃₁H₂₉FN₆O₂S (M⁺) 616.1904, encontrado 616.1922.

Ejemplo 21

⁴⁰ N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida

⁴⁵



⁵⁰

⁵⁵

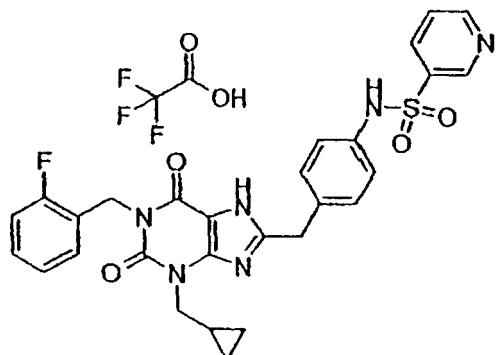
⁶⁰ Se condensó 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona con cloruro de 4-toluenosulfonilo bajo las condiciones previamente descritas para dar la sulfonamida señalada como un sólido blanquecino (59%); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,49 (s, 1H); 10,28 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,45-7,25 (m, 7H); 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,75-1,60 (m, 2H); 1,40-1,25 (m, 2H); 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H); EI-HRMS m/e calculado para C₃₀H₃₁N₅O₄S (M⁺) 557.2097, encontrado 557.2090.

Ejemplo 22

Sal del ácido trifluoroacético de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido piridina-3-sulfónico

5

10



15

20

Una solución de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil-fenil}-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico (preparada como en el Ejemplo 5, 37,5 mg, 0,056 mmol) en etanol (50 mL) a 25°C se trató con Pd al 10%/C (4,0 mg). La mezcla de reacción se sometió a condiciones de hidrogenación en una bomba Parr a 3,37 kg/cm² (48 lb/pulg²) durante 1 hora. En este momento, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con etanol seguido por una solución caliente de cloruro de metileno/etanol 90/10. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se volvió a someter a las condiciones de reacción con trietilamina (0,015 mL, 0,11 mmol) y se hidrógeno durante 4 días. En este tiempo, la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita y se lavó con solvente. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por HPLC (acetonitrilo al 20-70% agua) para dar la sal del ácido trifluoroacético de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil-fenil]-amida del ácido piridin-3-sulfónico (5,2 mg, 13,8%); LRMS para C₂₈H₂₅FN₆O₄S (M+H)⁺ a m/z = 561.

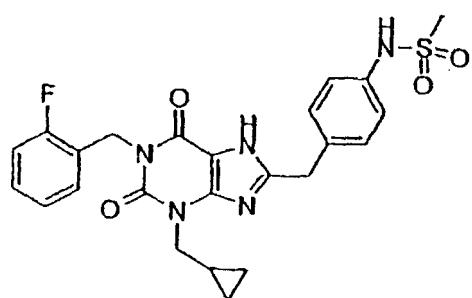
35

Ejemplo 23

N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3, 6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil-fenil]-metanosulfonamida

40

45



50

55

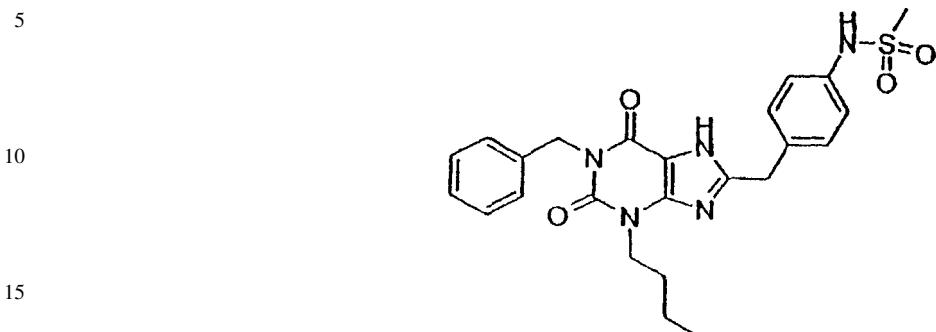
Se condensó 8-(4-amino-bencil)-3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona con cloruro de metanosulfonilo bajo las condiciones previamente descritas para dar la sulfonamida señalada como un sólido blanco (28%); RMNH (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,42 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 7,30-6,90 (m, 8H); 5,04 (s, 2H); 3,94 (s, 2H); 3,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 2,87 (s, 3H); 1,25-1,05 (m, 1H); 0,40-0,25 (m, 4H); EI-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₄HN₅O₄S (M⁺) 497.1533, encontrado 497.1528.

65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 24

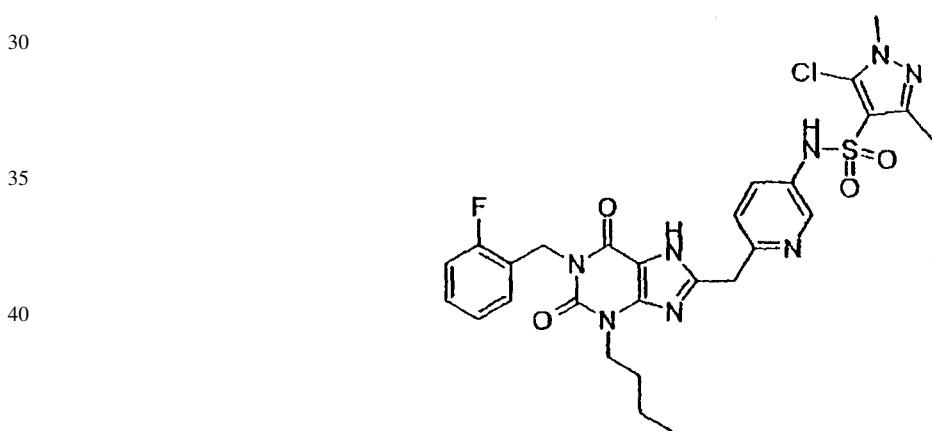
N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)metil-fenil]-metanosulfonamida



20 Se condensó 8-(4-amino-bencil)-1-bencil-3-butil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona con cloruro de metanosulfonilo bajo las condiciones previamente descritas para dar la sulfonamida señalada como un sólido café pálido (35%); RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,54 (s, 1H); 9,76 (s, 1H); 7,45-7,25 (m, 7H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,14 (s, 2H); 4,10 (s, 2H); 4,04 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 1,80-1,65 (m, 2H); 1,40-1,25 (m, 2H); 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); EI-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₇N₅O₄S 481.1784, encontrado 481.1781.

Ejemplo 25

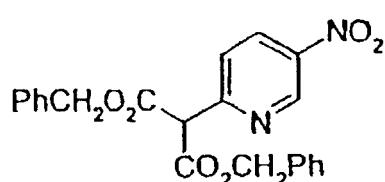
{6-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il]metil}-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico



Este compuesto se preparó por la vía resumida en los Esquemas de Reacción 1 y 7.

Paso 1

50 *Preparación del éster dibencílico del ácido 2-(5-nitro-piridin-2-il)-malónico*



60 Una solución de ter-butóxido de potasio en dimetilsulfóxido se trató con malonato de dibencílico. Esta mezcla se agitó a 95°C durante 10 minutos. En este momento, la reacción se trató con una solución de 2-cloro-5-nitropiridina. La mezcla resultante se agitó a 95°C durante 1,5 h. En este momento, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con acetato de tilo. Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, acetato de etilo/hexanos 20/80) dio el éster dibencílico del ácido 2-(5-nitro-piridin-2-il)-malónico (45%) como un sólido amarillo brillante; LRMS para C₂₂H₁₈N₂O₆ a m/z = 405.

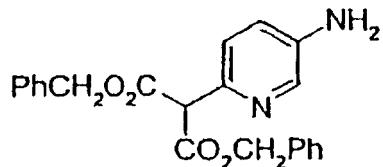
ES 2 298 722 T3

Paso 2

Preparación del éster dibencílico del ácido 2-(5-amino-piridin-2-il)-malónico

5

10



Una solución del éster dibencílico del ácido 2-(5-nitro-piridin-2-il)-malónico en una mezcla de metanol, tetrahidrofurano, y agua se trató con cloruro de amonio (25 equivalente) y polvo de zinc (> de 10 micras, 10 equivalente).
15 La mezcla se agitó a 25°C durante 40 minutos. En este momento, la reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar éster dibencílico del ácido 2-(5-amino-piridin-2-il)-malónico como un aceite viscoso amarillo (89%); LRMS para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a m/z = 377.
20

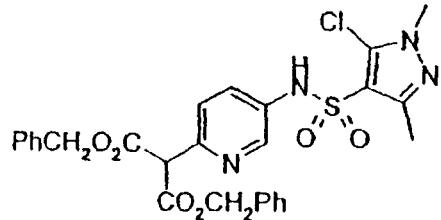
20

Paso 3

Preparación del éster dibencílico del ácido 2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-malónico

30

35



Una solución del éster dibencílico del ácido 2-(5-amino-piridin-2-il)-malónico en piridina enfriada a 0°C se trató con cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 25°C y se agitó a 25°C durante 24 horas. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH = 1
40 con solución acuosa de ácido clorhídrico 3,0 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, acetato de etilo/hexanos 65/35) dio el éster dibencílico del ácido 2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-malónico (55%) como un sólido incoloro; LRMS para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a m/z) 569/571.
45

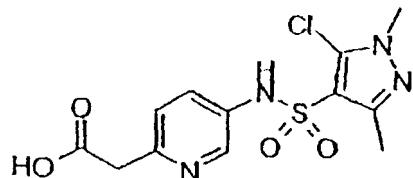
45

Paso 4

Preparación del ácido [5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético

55

65



Una solución del éster dibencílico del ácido 2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-malónico en acetato de etilo se trató con paladio al 10% en carbón. La mezcla se hidrogenolizó a 25°C bajo hidrógeno a una atmósfera hasta que no permaneció material de partida. En este momento, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar el ácido [5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético (94%) como un sólido incoloro; LRMS para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ a m/z) 345/347.

ES 2 298 722 T3

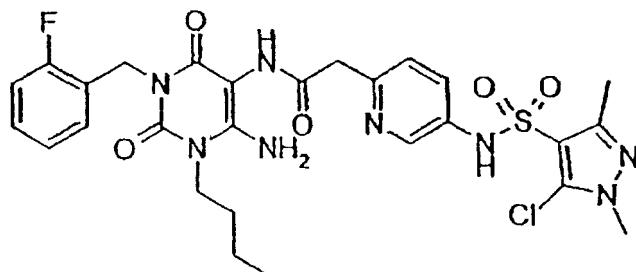
Paso 5

Preparación de N-[6-amino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida

5

10

15



20 Se preparó como para 2-[4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilamino)-fenil]-N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-acetamida (ejemplo 10, paso 1) excepto que se utilizó ácido [5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético y 5,6-diamino-1-butil-3-(2-fluorobencil)-1H-pirimidina-2,4-diona. Se usó sin purificación N-[6-amino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida (91%); LRMS para $C_{27}H_{30}ClHN_8O_5S$ ($M+H$)⁺ a m/z = 633/635.

25 Paso 6

Preparación de {6-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

30 Preparada como para N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (ejemplo 10, paso 2), excepto que se usa un análogo de 6-piridin-3-il-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, metanol/cloruro de metileno 5/95) dio {6-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (49%) como un sólido blanquecino; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{28}ClFN_8O_4S$ ($M+H$)⁺ 615.1705, encontrado 615.1691.

Ejemplo 26

40 {6-[3-ciclobutilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

Este compuesto se preparó por la ruta mostrada en el Esquema de Reacción 1.

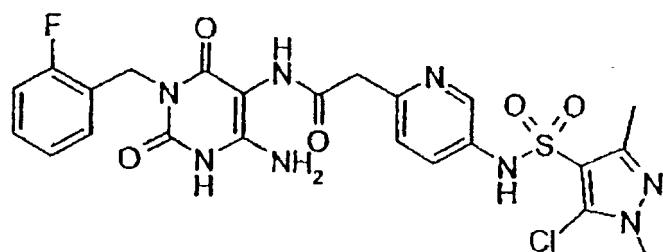
45 Paso 1

45

Preparación N-[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida

50

55



60

65

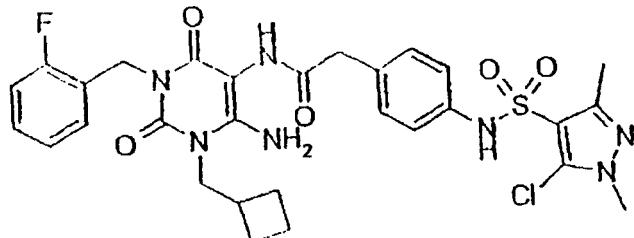
Preparada como para 2-[4-(2-acetilamino-4-metil-tiazol-5-sulfonilamino)-fenil]-N-[6-amino-1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-acetamida (ejemplo 10, paso 1) excepto que se realizó el acoplamiento usando clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarboimidida como el reactivo de acoplamiento y se usaron ácido [5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acético y 5,6-diamino-3-(2-fluorobencil)-1H-pirimidina-2,4-diona como los asociados del acoplamiento. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, metanol/cloroformo 10/90) dio N-[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida (42%) como un sólido blanquecino; LRMS para $C_{29}H_{29}ClFN_7O_4S$ ($M+H$)⁺ a m/z = 577/579.

Paso 2

Preparación de N-[6-amino-1-ciclobutilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida

5

10



15

Una solución de N-[6-amino-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida en N,N-dimetilformamida se trató con carbonato de potasio (4,0 eq.) y (bromometil)ciclobutano (2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 16 horas. En este tiempo, la N,N-dimetilformamida se separó *in vacuo*. El residuo se trituró con cloroformo y luego metanol para separar las impurezas. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, metanol/cloroformo 10/90) dio N-[6-amino-1-ciclobutilmetil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-acetamida (15%) como un sólido pardo claro; LRMS para C₂₉H₃₁ClHN₇O₅S (M+H)⁺ a m/z = 645.

25 Paso 3

Preparación de {6-[3-ciclobutilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

30 Se preparó como para N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (ejemplo 10, paso 2) excepto que se utilizó el análogo de 6-piridin-3-il-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico. La cromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, metanol/cloroformo 10/90) dio {6-[3-ciclobutilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (62%) como un sólido blanquecino; EI-HRMS m/e calculado para C₂₈H₂₈CIFN₈O₄S (M+H)⁺ 627.1700, encontrado 627.1707.

35

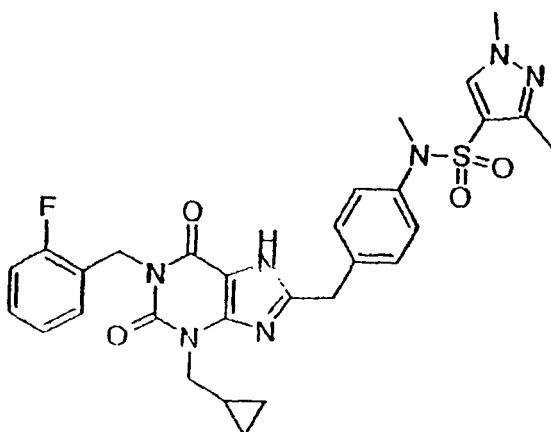
Ejemplo 27

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

45

50

55



Una solución de {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (preparado como se describe en el Ejemplo 18, 20 mg, 0,032 mmol) en metanol (20 mL) a 25°C se trató con Pd al 10%/C (100 mg). La mezcla de reacción se sometió a condiciones de hidrogenación en una bomba Parr a 48 lb/pulg² durante 2 días. En este momento, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con solución de cloruro de metileno/metanol 90/10 (75 mL). El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por HPLC (acetonitrilo al 20-60%/agua) para dar {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metilamida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (7,0 mg, 37%) como sólido blanco; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₉H₃₀FN₇O₄S (M+Na)⁺ 614.1956, encontrado 614.1955.

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 28

4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida

5

10

15

20

Este compuesto se preparó de acuerdo a los procedimientos generales expuestos en los Esquemas de Reacción 2 y

6.

Paso 1

Preparación de éster etílico del ácido [4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético

35

40

Una solución agitada de 2-aminopiridina (282 mg, 3,0 mmol) en piridina seca (5,0 mL) se trató con éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-fenil)-acético (preparado de acuerdo al procedimiento de Kawashima et. al, como se describe en Chem. Pharm. Bull. 1995, 43 (7), 1132) gota a gota a 0-5°C bajo argón. Después de terminar la adición, la reacción se calentó lentamente a 25°C. La reacción se agitó a 25°C hasta que no permanecieron los materiales de partida. En este momento, la reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH = 5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea(gel de sílice Merck 60, malla 230-400, metanol/cloruro de metileno 3/97) dio el éster etílico del ácido [4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético (0,26 g, 27%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 13,67 (s amplio, 1H), 8,30 (dd, J = 5,9, 1,1 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,65 (tt, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H); 7,50-7,30 (m, 3H); 6,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H); 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,63 (s, 2H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LRMS para C₁₅H₁₆N₂O₄S (M+H)⁺ a m/z = 321.

45

50

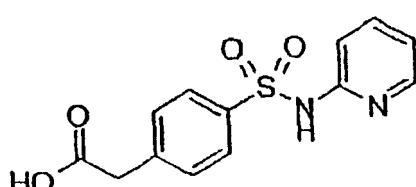
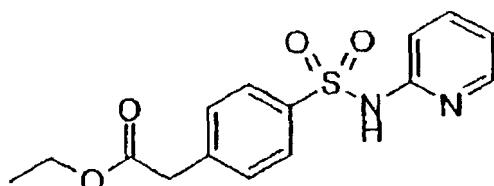
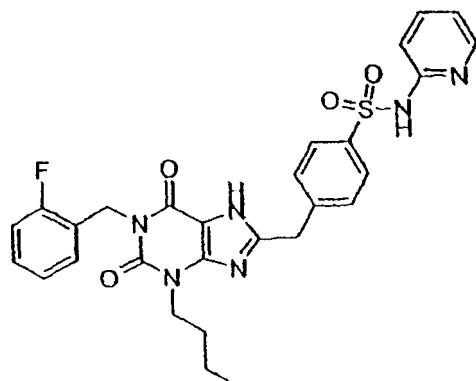
Paso 2

Preparación del ácido [4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético

55

60

65



ES 2 298 722 T3

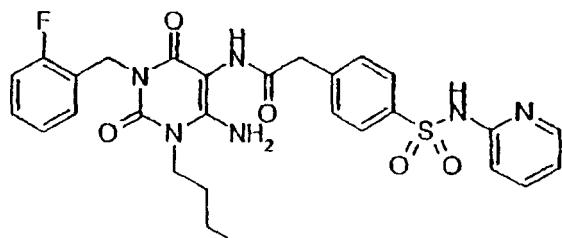
Una solución del éster etílico del ácido [4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético (0,26 g, 0,813 mmol) en etanol absoluto (10 mL) se trató con una solución etanólica de hidróxido de potasio 1,0 M (2,0 mL, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluo bajo argón durante 3,5 h. La mezcla de reacción entonces se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en agua y se filtró a través de celita. El filtrado se acidificó a pH = 4,5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó *in vacuo* para dar el ácido [4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético (155 mg, 65%) como un sólido blanquecino; RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,26 (s amplio, 1H), 7,96 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,82 (s amplio, 1H); 3,62 (s, 2H); LRMS para C₁₃H₁₂N₂O₄S (M+H)⁺ a m/z = 293.

10

Paso 3

Preparación de N-[1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida

20



25

30 Una solución de 5,6-diamino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (30,6 mg, 0,1 mmol) y ácido [4-(pirimidin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético (29,2 mg, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 mL) se trató con N,N-diisopropil-etilamina (61 mL, 0,35 mmol) y tetrafluoroborato de -benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (37,9 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó a pH = 5,0 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,01 M. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para dar N-[1-butil-3-(2-fluoro-benyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida (86%); RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,20-6,65 (m, 13H); 5,21 (s amplio, 2H); 5,02 (s, 2H); 3,79 (t, J = 7 Hz, 2H); 3,60 (s, 2H); 1,65-1,20 (m, 4H); 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H); LRMS para C₂₈H₂₉FN₆O₅S (M+H)⁺ a m/z = 581.

40

Paso 4

Preparación de 4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida

45 Una solución de N-[6-amino-1-butil-3-(2-fluoro-benyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-2-[4-(piridin-2-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida cruda (50 mg, 0,86 mmol) en metanol (5 mL) se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (0,1 mL, 0,25 mmol). La solución resultante se calentó a refluo hasta que todo el material de inicio se ha consumido. En este momento, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La chromatografía instantánea (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, metanol/cloruro de metileno 5/95) seguido por trituración con metanol frío dio 4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida (14,7 mg, 26% a partir del ácido [4-(piridin-2-ilsulfamoil)-2-fenil]-acético) como un sólido incoloro; RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,50 (s amplio, 1H); 7,90 (s amplio, 1H); 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,63 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,30-6,95 (m, 5H); 6,77 (s amplio 1HY); 5,02 (s, 2H), 4,06 (s, 2H); 3,87 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 1,17 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 0,77 (t, J = 7,3 Hz, 3H); FAB-HRMS m/e calculado para C₂₈H₂₇FN₆O₄S (M+H)⁺ 563.1877, encontrado 563.1860.

50 Los compuestos citados en los Ejemplos 29 a 33 se obtuvieron de una manera análoga a la descrita en el ejemplo 28.

65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 29

4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida

5

10

15

20

25

Ejemplo 30

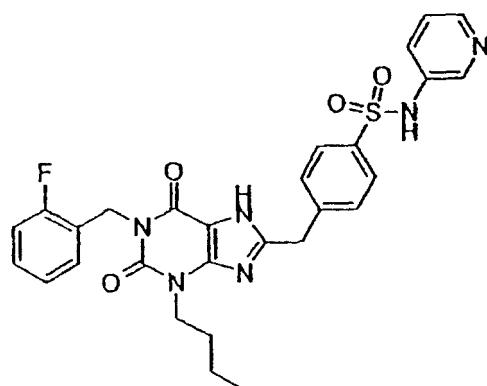
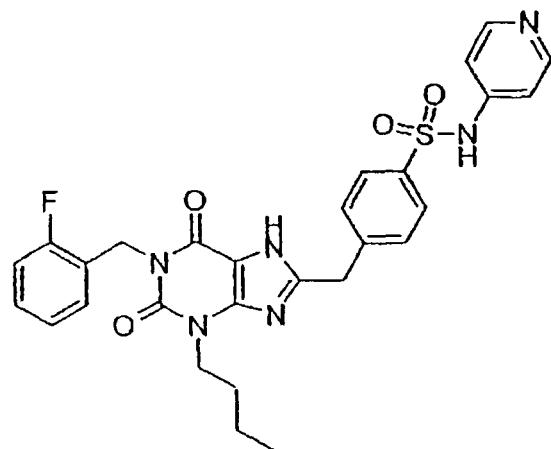
4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida

40

45

50

55



65

Preparada a partir de 5,6-diamino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (30,6 mg, 0,1 mmol), y ácido [4-(piridin-3-ilsulfamoil)-fenil]-acético. Se obtuvo 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida como un sólido incoloro; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,50 (s, 1H); 12,65 (s amplio, 1H); 8,00-7,80 (m, 2H); 7,75-7,60 (m, 2H); 7,55-7,35 (m, 2H); 7,30-6,80 (m, 6H); 5,08 (s, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,70-1,50 (m, 2H); 1,35-1,15 (m, 2H); 0,83 (t, J = 7,1 Hz, 3H); FAB-HRMS m/e calculado para C₂₈H₂₇FN₆O₄S (M+H)⁺ 563.1877, encontrado 563.1858.

Ejemplo 31

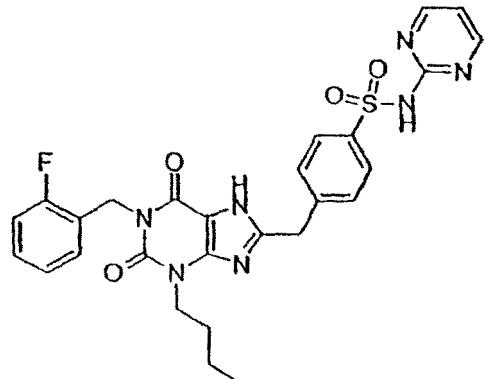
4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida

5

10

15

20



Preparada a partir de 5,6-diamino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (30,6 mg, 0,1 mmol) y ácido [4-(pirimidina-2-sulfonilamino)-2-fenil]-acético. Se obtuvo 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-N-(2-methylimidazopyrimidin-2-yl)bencenosulfonamida como un sólido incoloro; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 13,64 (s, 1H); 11,85 (s amplio, 1H); 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 2H); 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,40-7,00 (m, 5H); 5,18 (s, 2H), 4,25 (s, 2H); 4,03 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,75-1,60 (m, 2H); 1,40-1,25 (m, 2H); 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H); FAB-HRMS m/e calculado para C₂₇H₂₆FN₇O₄S (M+H)⁺ 564.1829, encontrado 564.1835.

30

Ejemplo 32

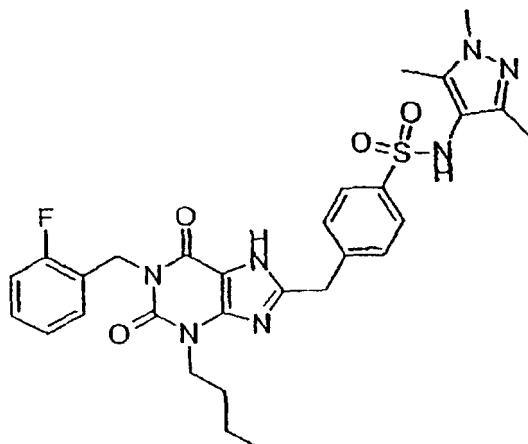
35 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-yl)bencenosulfonamida

40

45

50

55



Preparada a partir de 5,6-diamino-1-butil-3-(2-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (30,6 mg, 0,1 mmol) y ácido [4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ylsulfamoil)-fenil]-acético. Se obtuvo 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-yl)bencenosulfonamida como un sólido incoloro; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13,48 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 2H); 7,30-6,90 (m, 4H); 5,03 (s, 2H); 4,10 (s, 2H); 3,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,45 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 1,60-1,45 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 1,25-1,10 (m, 2H); 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H); FAB-HRMS m/e calculado para C₂₉H₃₂FN₇O₄S (M+H)⁺ 594.2299, encontrado 594.2281.

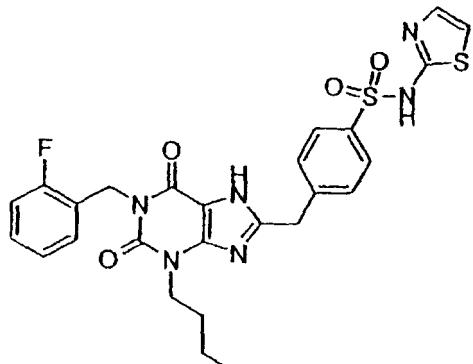
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 33

4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-tiazol-2-il-bencenosulfonamida

5



10

15

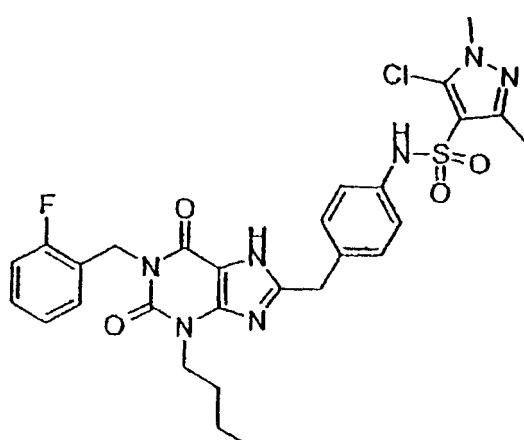
20

Preparada a partir de 5,6-diamino-1-butil-3-(2-fluoro-benyl)-1H-pirimidina-2,4-diona (30,6 mg, 0,1 mmol) y ácido [4-(tiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-acético. Se obtuvo 4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-N-(tiazol-2-ylmethyl)bencenosulfonamida como un sólido incoloro; RMN ^1H (DMSO-d₆, 300 MHz): δH 13,53 (s, 1H); 12,70 (s, 1H); 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,35-6,95 (m, 5H); 6,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 5,08 (s, 2H); 4,13 (s, 2H); 3,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,70-1,50 (m, 2H); 1,30-1,15 (m, 2H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); FAB-HRMS m/e calculado para C₂₆H₂₅FN₆O₄S₂ (M+H)⁺ 569,1441, encontrado 569,1431.

Ejemplo 34

30 {4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

35



40

45

50

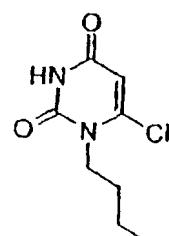
Este compuesto se preparó por las vías expuestas en los Esquemas de Reacción 3 y 4.

Paso 1

55

Preparación de 1-butil-6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona

60



65

ES 2 298 722 T3

Este compuesto se preparó con el método de Ishikawa *et al.*, como se describe en Heterocycles 1990, 31(9), 1641.

Se disolvió cloro-uracilo (Lancaster) (23,36 g, 0,16 mol) en sulfóxido de dimetilo (100 mL) y se trató con carbonato de potasio (11,2 g, 0,08 mol) y 1-yodobutano (Aldrich) (52,8 mL, 0,48 mol). Después de la agitación a 23°C durante 5 18 h, la reacción se mezcló luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas combinadas de acetato de etilo entonces se lavaron con solución acuosa diluida de cloruro de sodio y salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron hasta sequedad para dar el producto crudo como un sólido blanquecino (27,34 g, 85%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0,95 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 4,02 (t, 2H); 5,80 (s, 1H); 8,93 (s amplio, 1H).

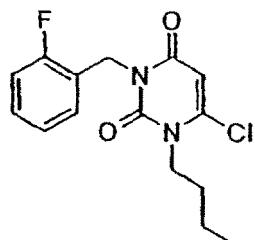
10

Paso 2

Preparación de 1-butil-6-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirimidin-2,4-diona

15

20



25

30

35

40

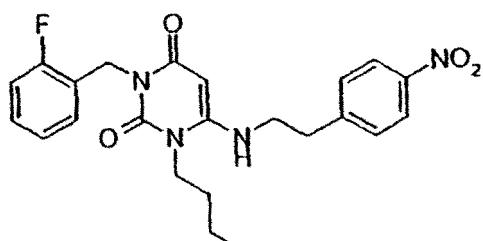
El producto crudo del paso 1 (3,0 g, 14,8 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 mL) y se trató con carbonato de potasio (4,08 g, 29,6 mmol) y bromuro de 2-fluorobencilo (Aldrich) (1,8 ml, 14,8 mmol). La reacción se agitó a 23°C durante 2 horas y luego a 48°C durante 3 horas. La reacción se mezcló con salmuera diluida y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron entonces con solución acuosa diluida de cloruro de sodio y salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a sequedad para dar 1-butil-6-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirimidina-2,4-diona como un aceite amarillo (4,07 g, 89%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0,96 (t, 3H); 1,25-1,48 (m, 2H); 1,58-1,76 (m, 2H); 4,03 (t, 2H); 5,20 (s, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,97-7,10 (m, 2H); 7,17-7,30 (m, 2H).

Paso 3

45

Preparación de 1-butil-3-(2-fluorobencil)-6-[2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-1H-pirimidina-2,4-diona

50



55

60

Una mezcla de sal de clorhidrato de 2-(4-nitro-fenil)-etilamina (Fluka) (7,85 g, 38,7 mmol), y 1-butil-6-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (8,0 g, 25,8 mmol) y trietilamina (10,7 mL, 77 mmol) en N-metil-pirrolidin-2-ona (200 mL) se agitó a 75°C durante 16 horas. La reacción se mezcló luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron. La cromatografía en columna dio 1-butil-3-(2-fluorobencil)-6-[2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-1H-pirimidina-2,4-diona (4,7 g, 41%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 0,84 (t, 3H); 1,11-1,50 (m, 4H); 3,10 (t, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,70 (t, 2H); 4,36 (t, 1H); 4,94 (t, 1H); 5,20 (s, 2H); 6,95-7,10 (m, 2H); 7,1-7,30 (m, 2H); 7,39 (d, 2H); 8,20 (d, 2H).

65

ES 2 298 722 T3

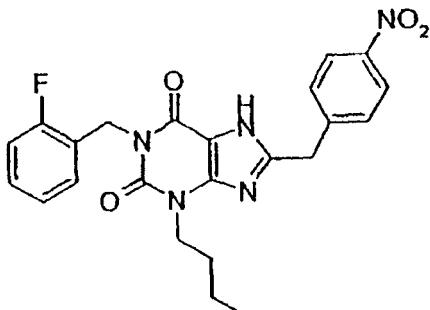
Paso 4

Preparación de 3-butil-1-(2-fluorobencil)-8-(4-nitro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona

5

10

15



Se disolvió butil-3-(2-fluorobencil)-6-[2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-1H-pirimidin-2,4-diona (2,3 g, 5,2 mmol) en etanol (20 mL) y se trató con nitrito de isoamilo (Aldrich) (3,6 mL, 26 mmol). Se adicionó ácido clorhídrico acuoso concentrado (1 mL) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 23°C durante 40 minutos. El etanol se separó bajo presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico. El residuo sólido se disolvió luego en n-butanol (15 mL), y la mezcla se sometió a refluxo durante 30 minutos. Despues del enfriamiento a temperatura ambiente se separó 1-butil-3-(2-fluorobencil)-6-[2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-1H-pirimidina-2,4-diona como cristales amarillo pálido que se recolectaron por filtración (1,91 g, 81%). LCMS, m/z (M+H) = 452,24.

20

25

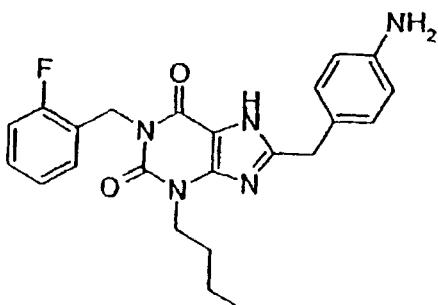
Paso 5

Preparación de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluorobencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona

30

35

40



Se disolvió butil-3-(2-fluorobencil)-6-[2-(4-nitro-fenil)-etilamino]-1H-pirimidina-2,4-diona (2,0 g, 4,46 mmol) en metanol (100 mL) y se trató con polvo de zinc (< 10 µm, Aldrich; 2,91 g) seguido por la adición de una solución de cloruro de amonio (5,96 g, 112 mmol) en agua (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró para remover el metanol y la solución acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron *in vacuo* para dar 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluorobencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona como un sólido amarillo pálido (1,64 g, 87%). LCMS, m/z (M+H) = 422,18.

45

50

Paso 6

Preparación de {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3,6-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico

Se disolvió 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (20 mg, 0,047 mmol) en piridina (0,5 ml) y se trató con cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (Maybridge, 16 mg, 0,07 mmol). La reacción se agitó a 23°C durante 3 horas. Se separó el solvente y el residuo se purificó por HPLC de fase invertida. LCMS, m/z (M+H) = 615,2.

55

Los compuestos citados en los Ejemplos 35 a 93 se obtuvieron de manera análoga a la descrita en el ejemplo 34.

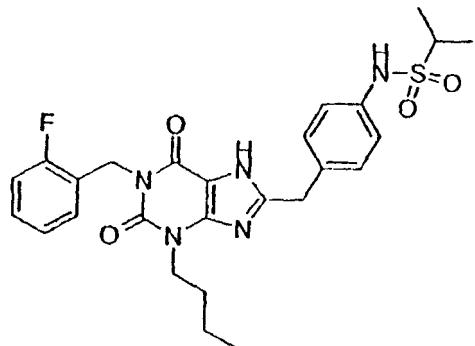
60

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 35

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico

5



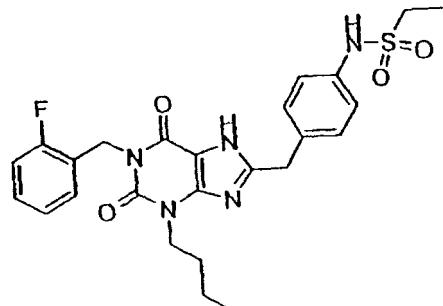
20

Preparada partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina.2,6-diona y cloruro de propano-2-sulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 527,6) = 84%.

Ejemplo 36

25

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido etanosulfónico



40

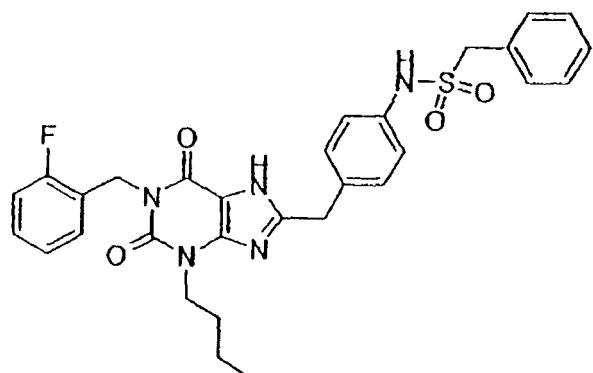
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de etanossulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 513.6) = 91%.

45

Ejemplo 37

N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-C-fenil-metanosulfonamida

50



65

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de benzilsulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 575,7) = 80%.

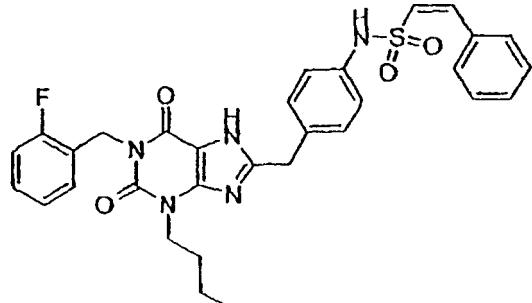
ES 2 298 722 T3

Ejemplo 38

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida de ácido fenil-etenosul-

fónico

5



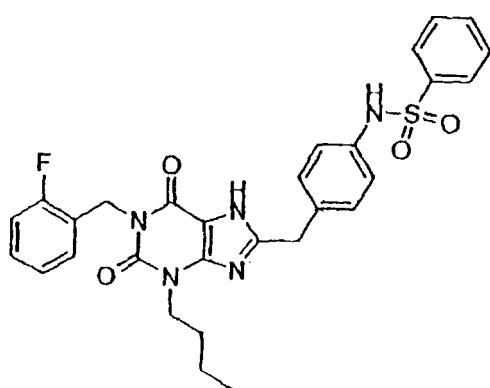
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-fenil-etenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 587,7) = 97%.

20

Ejemplo 39

N-{4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-benzyl}-benzenesulfonamida

25



40

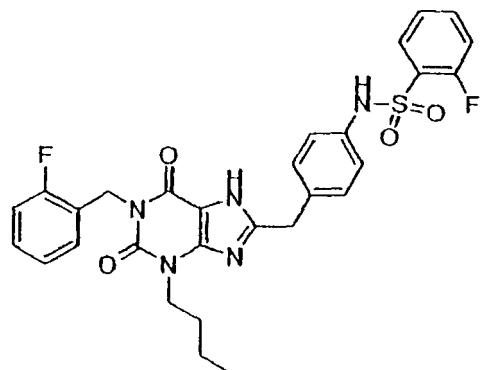
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de benzenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 561,6) = 95%.

Ejemplo 40

45

N-{4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-benzyl}-2-fluoro-benzenesulfonamida

50



55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-fluoro-benzenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 579,6) = 80%.

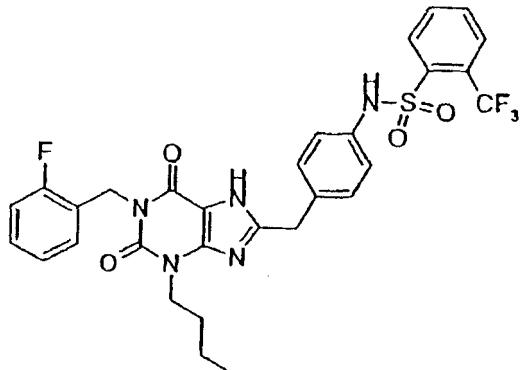
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 41

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

5



20

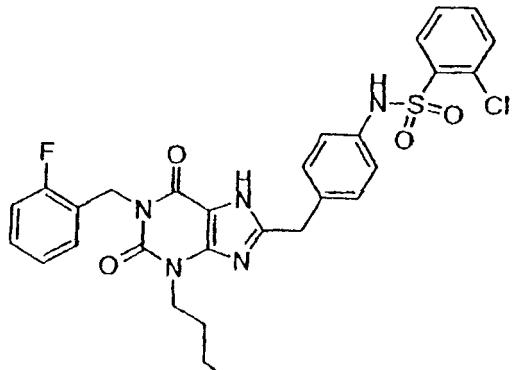
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-(trifluorometil)-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 629,6) = 90%.

Ejemplo 42

25

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-cloro-bencenosulfonamida

30



35

40

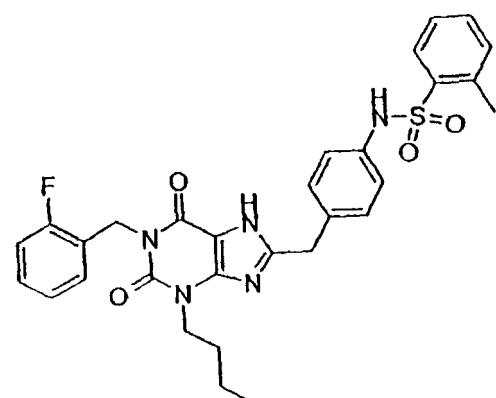
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 596,1) = 70%.

45

Ejemplo 43

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida

50



55

60

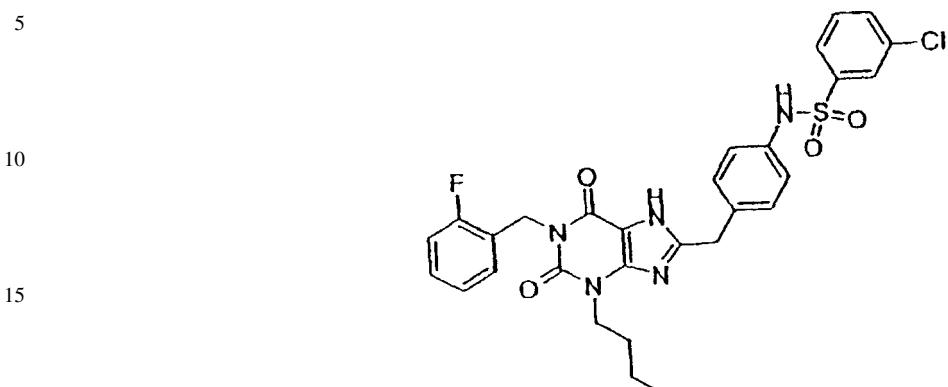
65

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 575,7) = 82%.

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 44

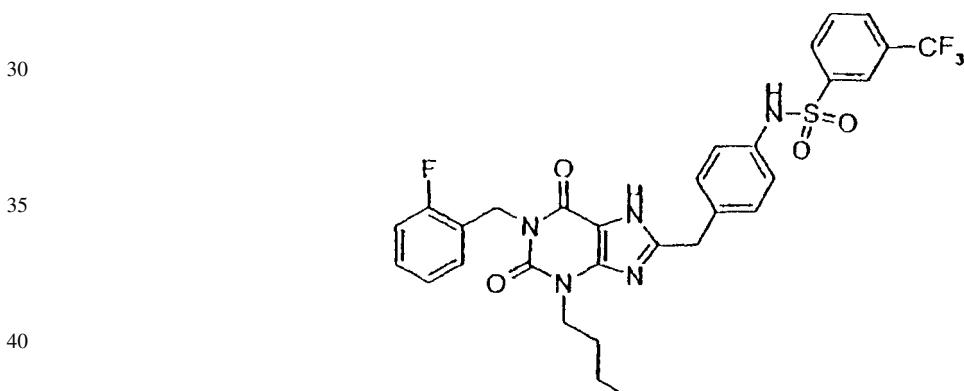
N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-cloro-bencenosulfonamida



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 596,1) = 90%.

Ejemplo 45

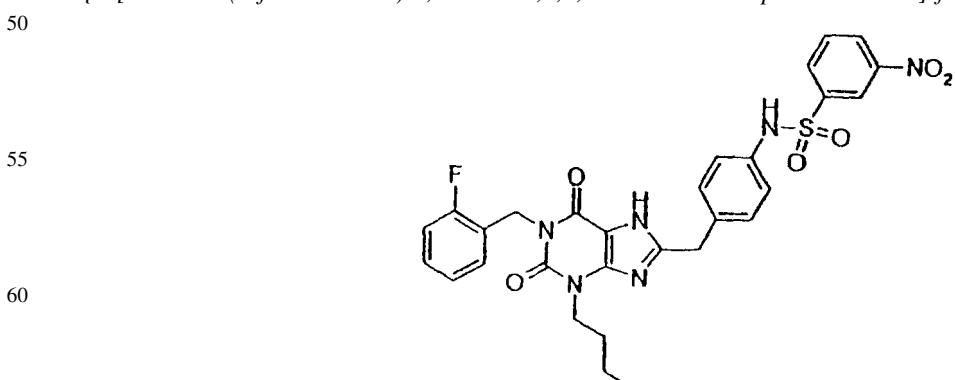
25 *N-[4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-trifluorometil-bencenosulfonamida*



45 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 629,6) = 97%.

Ejemplo 46

50 *N-[4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-nitro-bencenosulfonamida*



65 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-nitro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 606,6) = 75%.

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 47

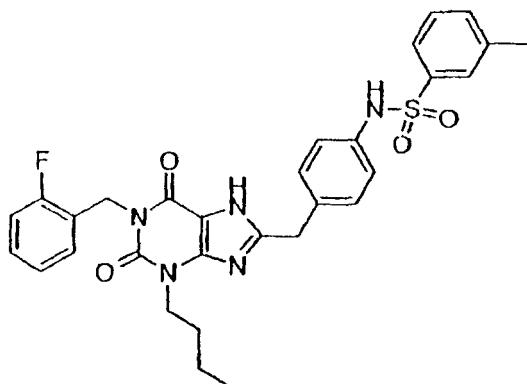
N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-metil-bencenosulfonamida

5

10

15

20



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 575,7) = 93%.

25

Ejemplo 48

N-[4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-bromo-bencenosulfonamida

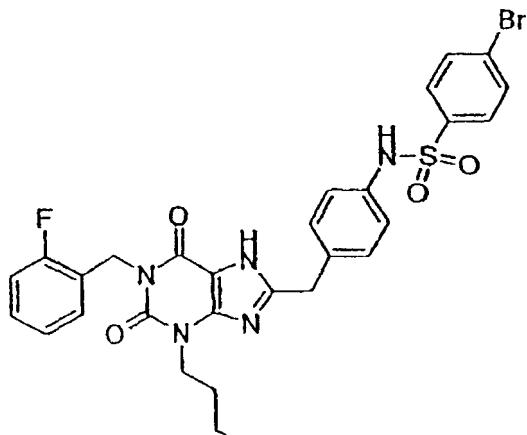
30

35

40

45

50



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 640,5) = 100%.

55

60

65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 49

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-nitro-bencenosulfonamida

5

10

15

20

25

30 Ejemplo 50

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-cloro-bencenosulfonamida

35

40

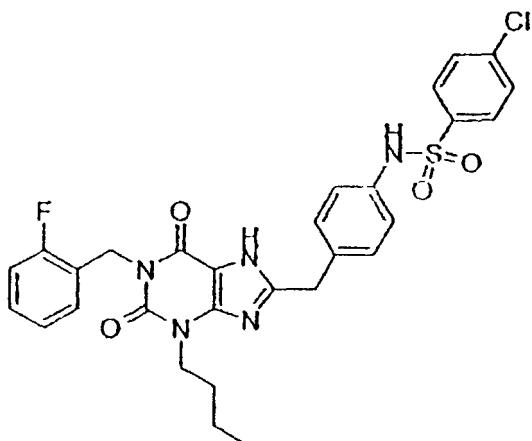
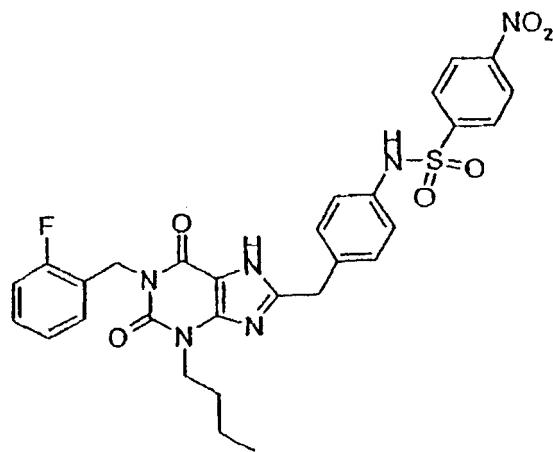
45

50

55

60

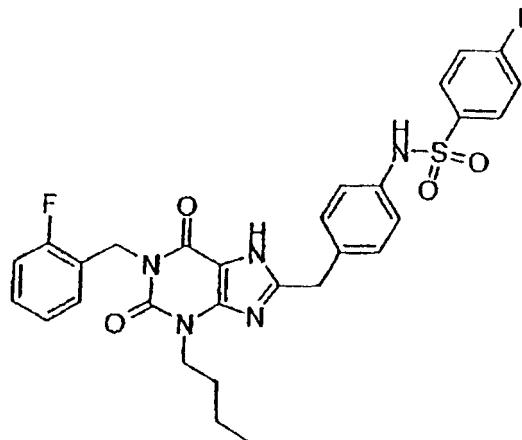
65



Ejemplo 51

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-yodo-bencenosulfonamida

10



20

25

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-yodo-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 687,5) = 100%.

30

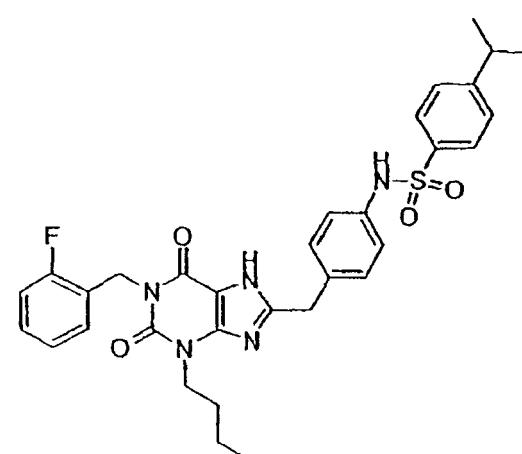
Ejemplo 52

35 *N*-{4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benzyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-isopropil-bencenosulfonamida

40

45

50



55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 603,7) = 97%.

60

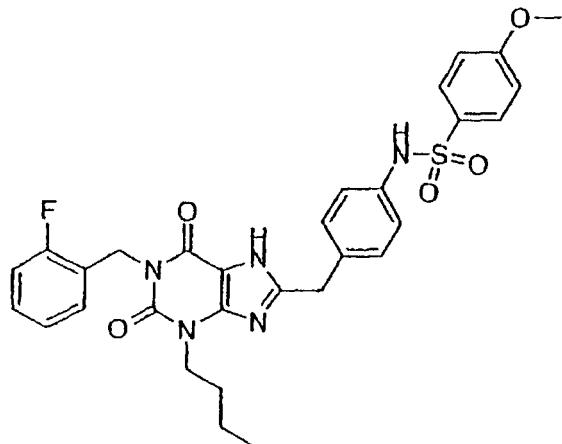
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 53

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida

5



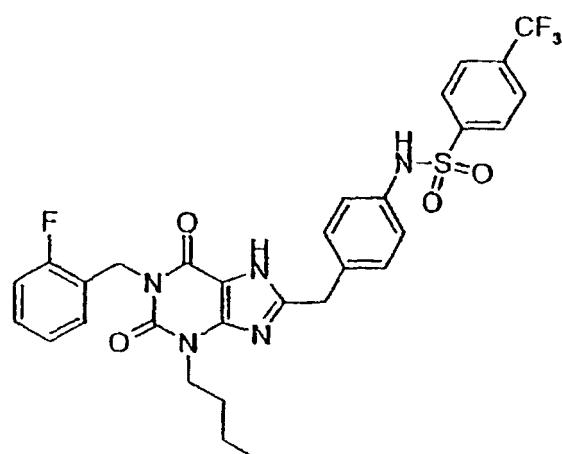
25

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 591,7) = 94%.

30 Ejemplo 54

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-benzoylethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

35



55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-(trifluorometil)-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 629,6) = 94%.

60

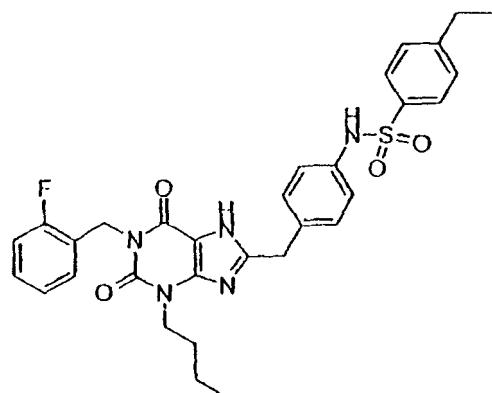
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 55

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-etil-bencenosulfonamida

10



15

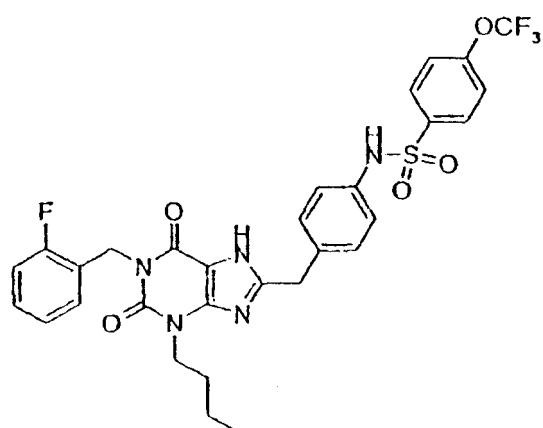
20

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-
25 etil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 589,7) = 90%.

Ejemplo 56

30 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-trifluorometoxi-benceno-
sulfonamida

35



40

45

50

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-
55 (trifluorometoxi)bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 645,6) = 87%.

60

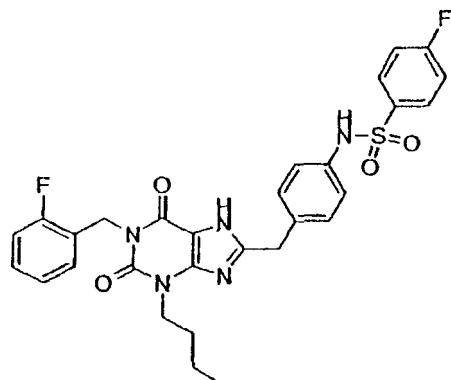
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 57

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-fluoro-bencenosulfonamida

10



15

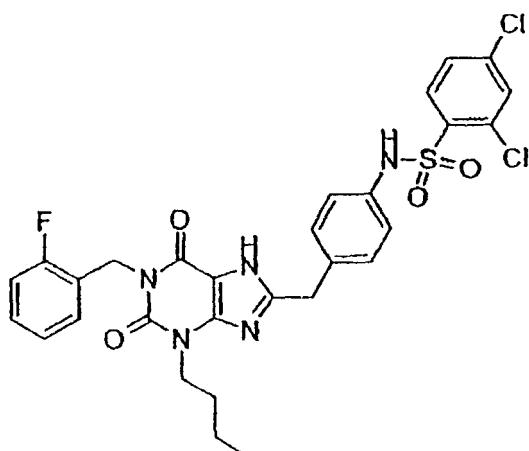
20

25 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-fluoro-bencenosulfomida. Pureza (ELSD, basada en PM = 579,6) = 93%.

Ejemplo 58

30 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,4-dicloro-bencenosulfonamida

35



40

45

50

55 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,4-dicloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 630,5) = 91%.

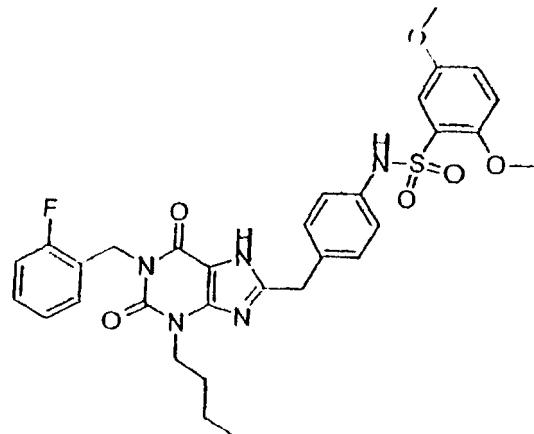
60

65

Ejemplo 59

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida

5



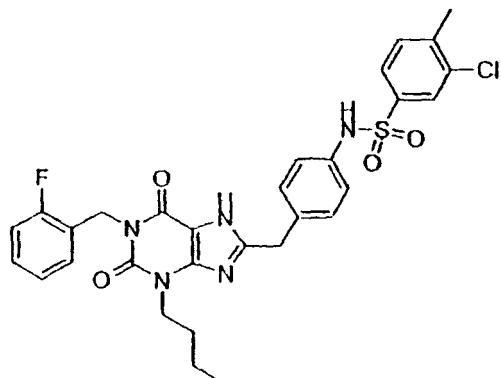
25

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,5-dimetoxi-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 621,7) = 90%.

Ejemplo 60

N-[4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ylmethyl]-fenil]-3-cloro-4-metil-bencenosulfonamida

35



50

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-cloro-4-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 610,1) = 98%.

55

60

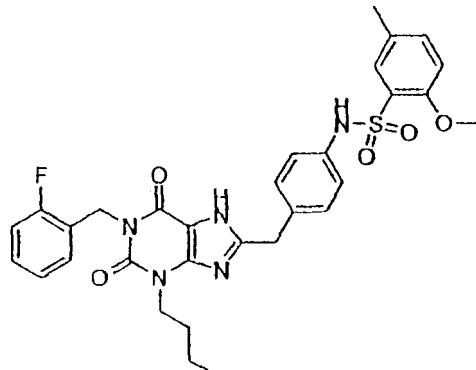
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 61

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-metoxi-5-metil-bencenosulfonamida

5



20

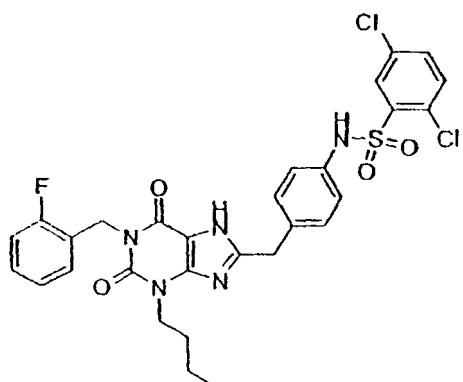
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-metoxi-5-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 605,7) = 94%.

Ejemplo 62

25

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,5-dicloro-bencenosulfonamida

30



40

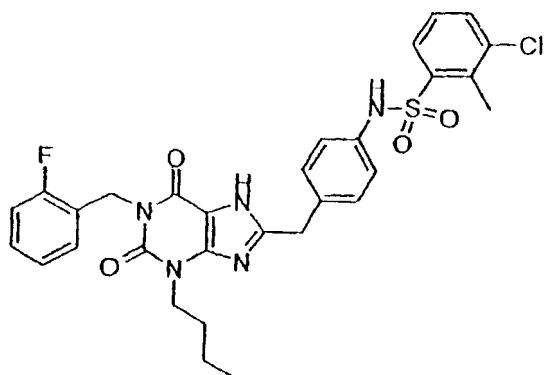
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 630,5) = 60%.

Ejemplo 63

45

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-3-cloro-2-metil-bencenosulfonamida

55



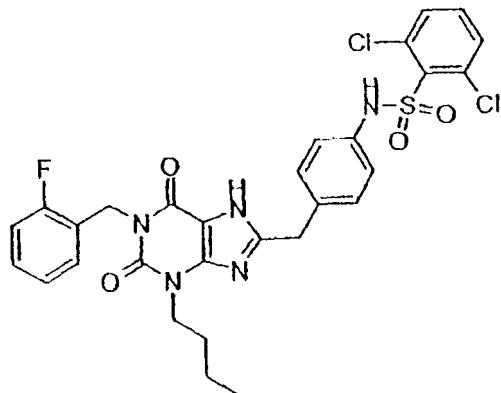
60

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-cloro-2-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 610,1) = 80%.

Ejemplo 64

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,6-dicloro-bencenosulfonamida

10



15

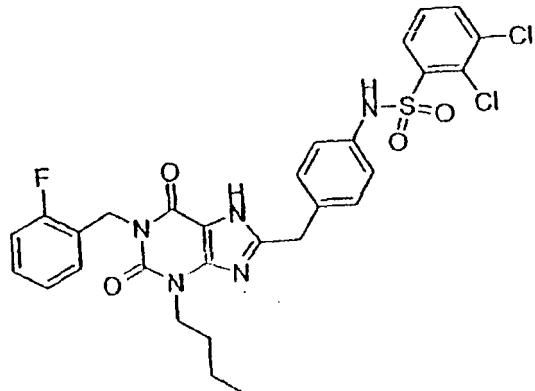
20

25 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 630,5) = 80%.

Ejemplo 65

30 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,3-dicloro-bencenosulfonamida

35



40

45

50

55 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 630,5) = 70%.

60

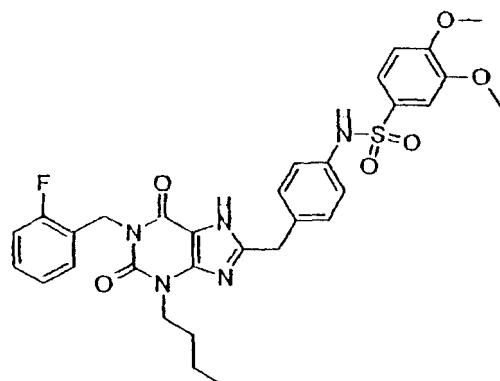
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 66

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida

10



15

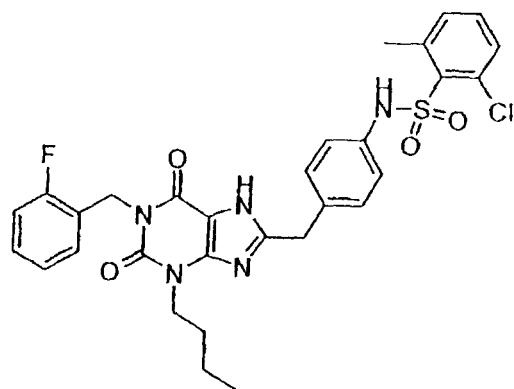
20

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3,4-dimetoxi-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 621,7) = 94%.

Ejemplo 67

30 *N*-{4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-ylmethyl]-phenyl}-2-cloro-6-metil-bencenosulfonamida

35



40

45

50

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 610,1) = 70%.

55

60

65

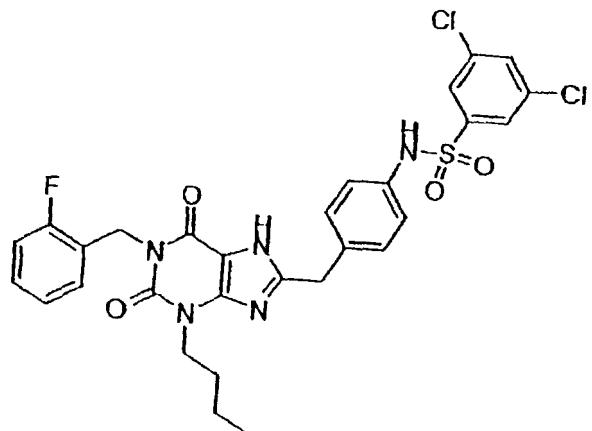
ES 2 298 722 T3

Ejemplo 68

N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-3,5-dicloro-bencenosulfonamida

5

10



20

25

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 630,5) = 97%.

30

Ejemplo 69

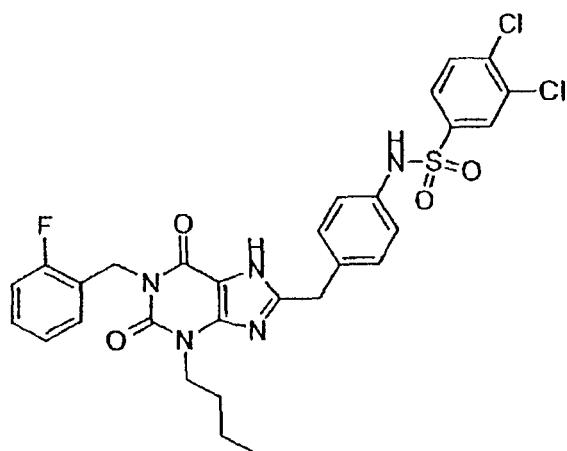
N-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-3,4-dicloro-bencenosulfonamida

35

40

45

50



55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 630,5) = 100%.

60

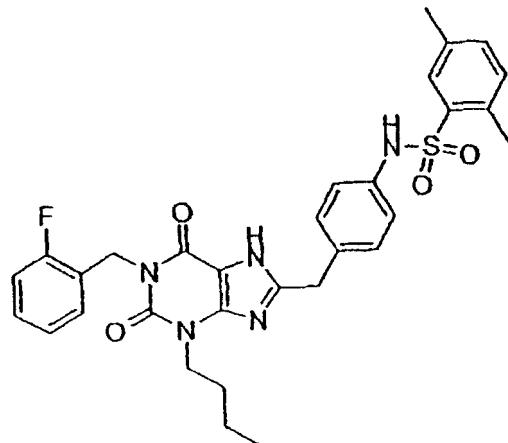
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 70

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida

5



10

15

20

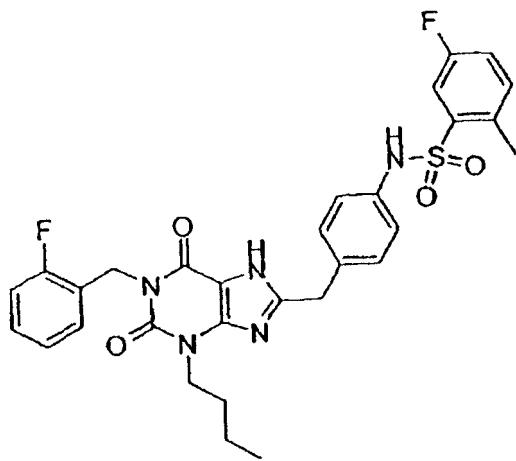
25

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,5-dimetil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 589,7) = 85%.

30 Ejemplo 71

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida

35



40

45

50

55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 5-fluoro-2-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 593,7) = 92%.

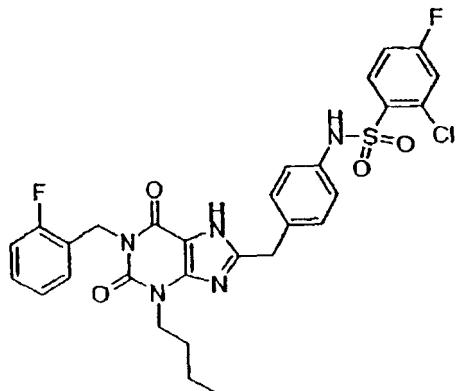
60

65

Ejemplo 72

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-2-cloro-4-fluoro-benceno-sulfonamida

10



15

20

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-
25 cloro-4-fluoro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 614,1) = 93%.

Ejemplo 73

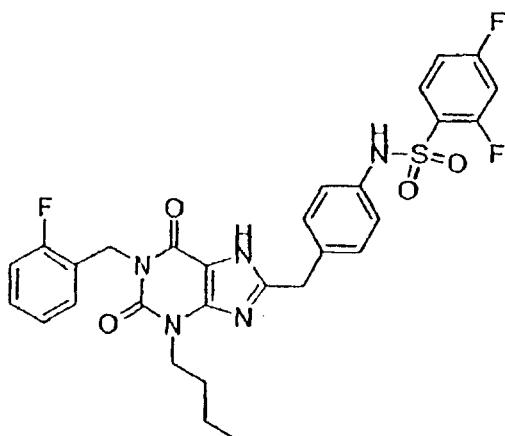
30 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,4-difluoro-bencenosulfonamida

35

40

45

50



55 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,4-difluoro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 597,6) = 95%.

60

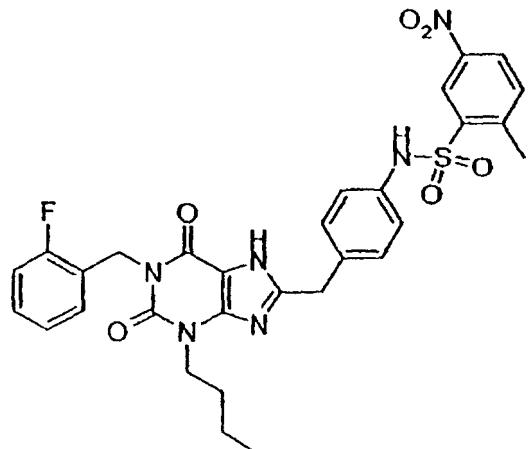
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 74

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2-metil-5-nitro-bencenosulfonamida

5



10

15

20

25

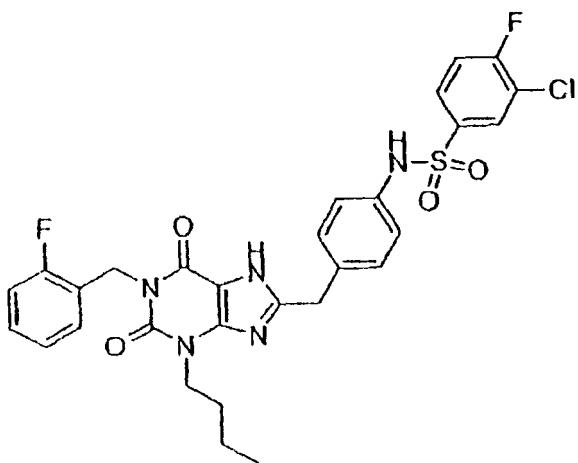
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-metil-5-nitro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 620,7) = 88%.

30

Ejemplo 75

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-benzyl]-3-cloro-4-fluoro-benzenesulfonamida

35



40

45

50

55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 614,1) = 95%.

60

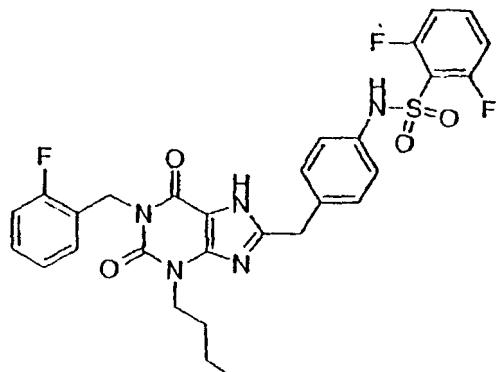
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 76

5 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida

10



15

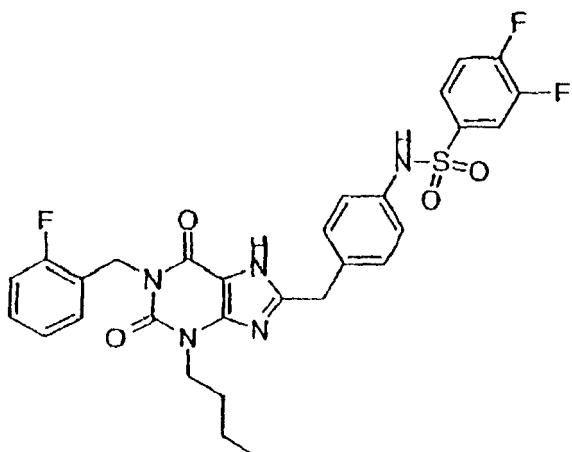
20

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,6-
25 difluoro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 597,6) = 80%.

Ejemplo 77

30 *N*-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-ilmetil]-fenil}-3,4-difluoro-bencenosulfonamida

35



40

45

50

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 3,4-
55 difluoro-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 597,6) = 95%.

60

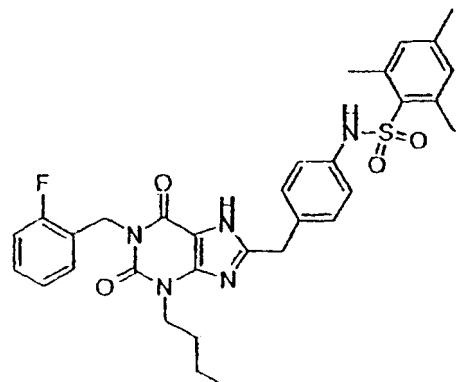
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 78

5 *N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,4,6-trimetil-bencenosulfonamida*

10



15

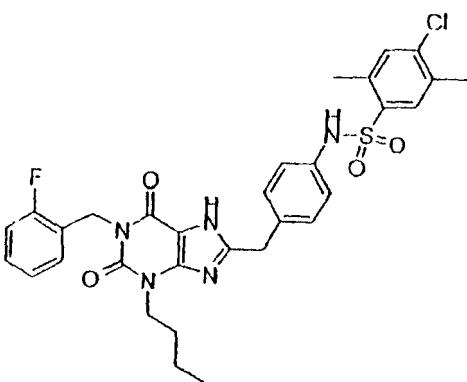
20

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 603,7) = 60%.

Ejemplo 79

30 *N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ylmethyl]-fenil]-4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonamida*

35



40

45

50

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-cloro-2,5-dimethyl-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 624,1) = 93%.

55

60

65

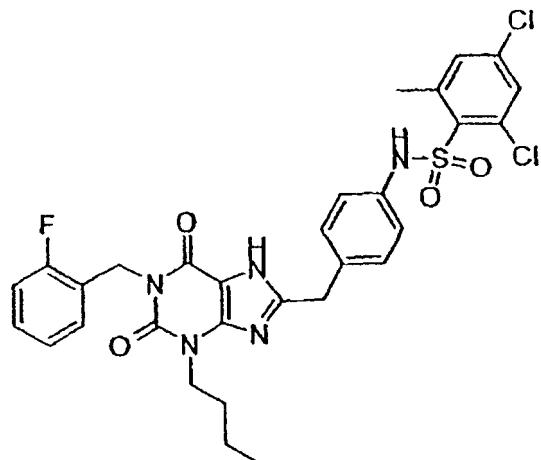
ES 2 298 722 T3

Ejemplo 80

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonamida

5

10



15

20

25

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,4-dicloro-6-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 644,6) = 85%.

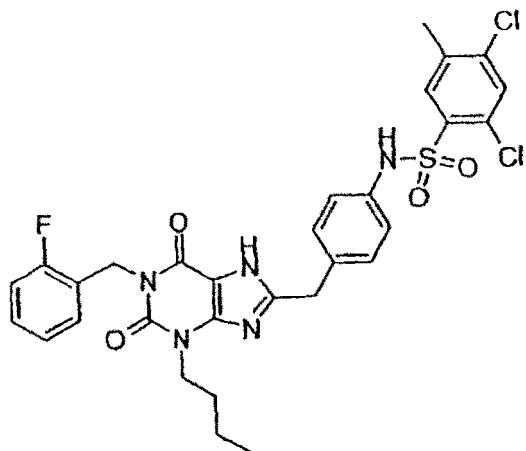
30

Ejemplo 81

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonamida

35

40



45

50

55

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,4-dicloro-5-metil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 644,6) = 82%.

60

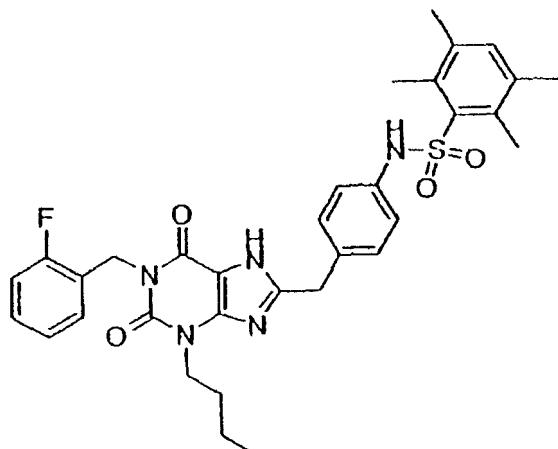
65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 82

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-2,3,5,6-tetrametil-bencenosulfonamida

5



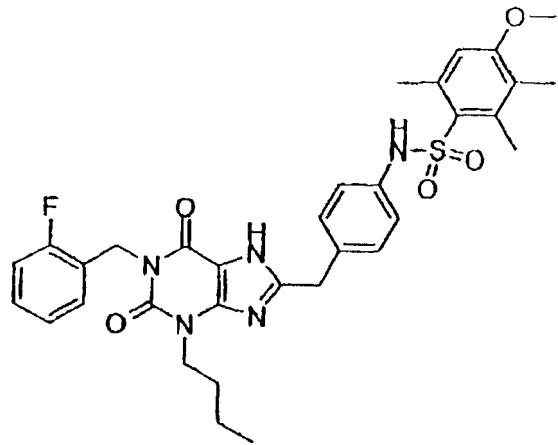
Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2,3,5,6-tetrametil-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 617,7) = 80%.

30

Ejemplo 83

N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-benzoylethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonamida

35



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4-metoxi-2,3,6-trimethylbenzenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 633,7) = 80%.

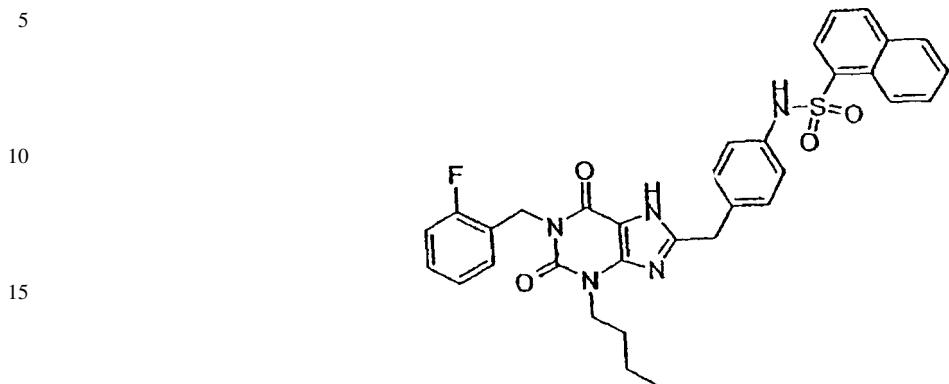
60

65

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 84

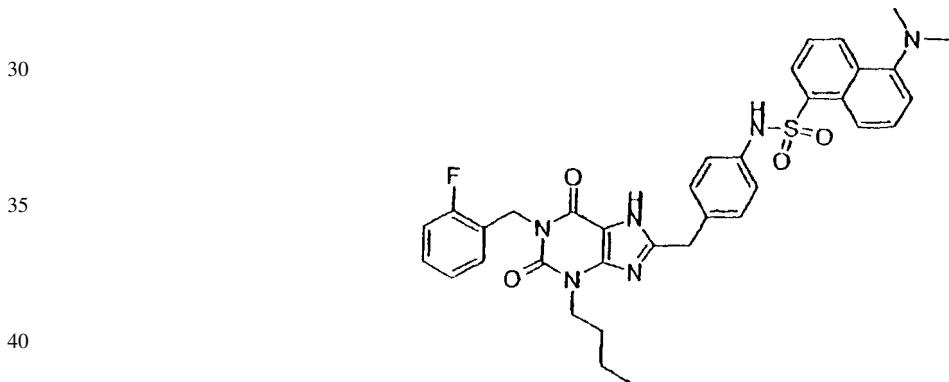
N-[4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil]-1-naftalenosulfonamida



20 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de naf-talen-1-sulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 611,7) = 81%.

Ejemplo 85

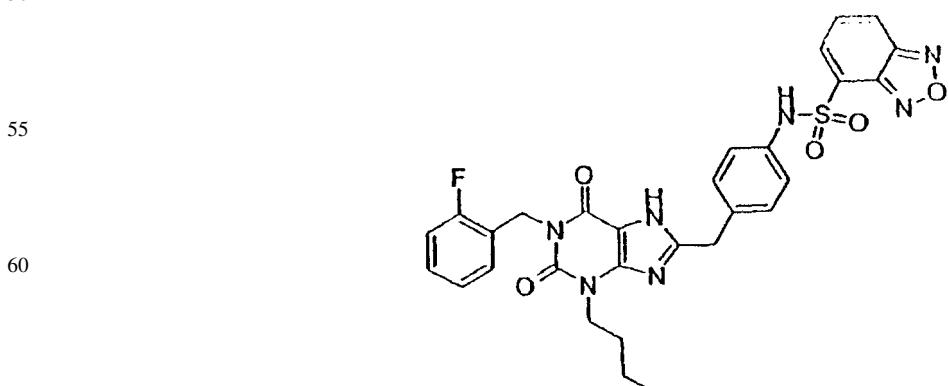
25 *{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido dimetilamino-naftalen-1-sulfónico*



45 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 5-dimetilamino-1-naftalensulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 654,8) = 90%

Ejemplo 86

50 *{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfónico*



Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 603,6) = 95%.

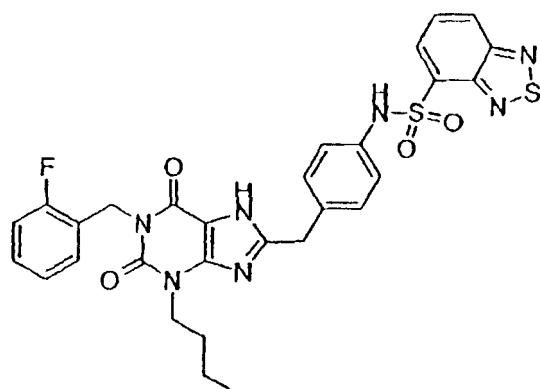
ES 2 298 722 T3

Ejemplo 87

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfónico

5

10



15

20

25 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 619,7) = 80%.

Ejemplo 88

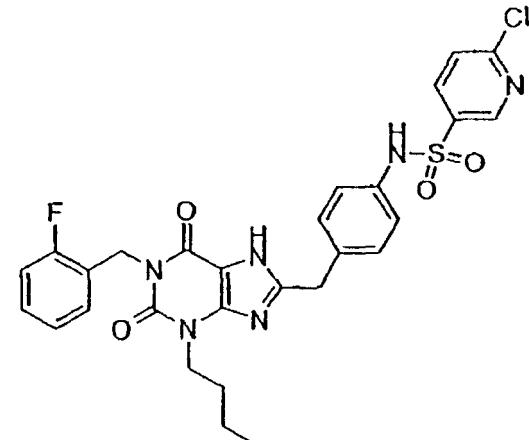
30 *{4-[3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido cloro-piridina-3-sulfónico*

35

40

45

50



60

65

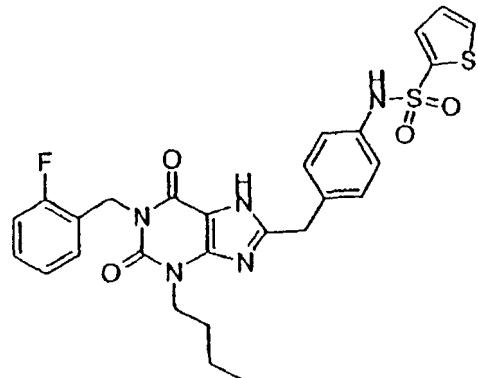
55 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butyl-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 6-cloro-piridina-3-sulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 597,1) = 98%.

ES 2 298 722 T3

Ejemplo 89

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

5

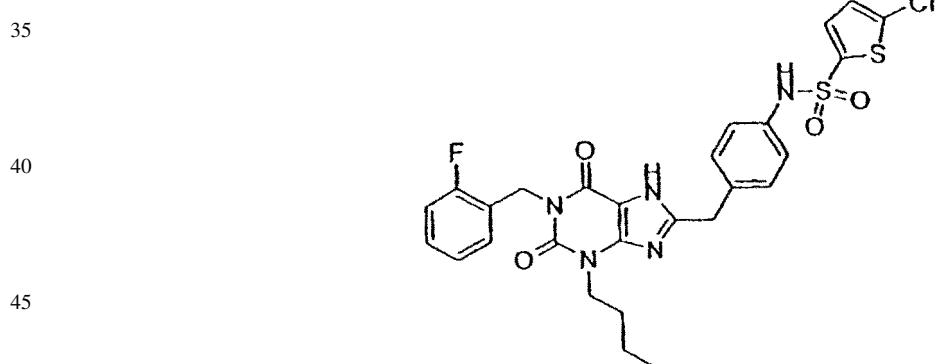


Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 2-tio-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 567) = 67%.

Ejemplo 90

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido clorotiofeno-2-sulfónico

30



50

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 5-cloro-2-tio-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 602,1) = 96%.

55

60

65

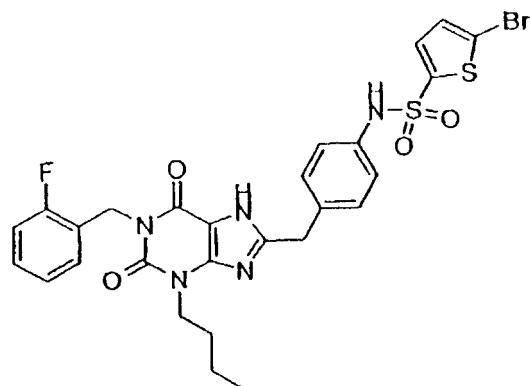
ES 2 298 722 T3

Ejemplo 91

{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-tiofeno-2-sulfónico

5

10



15

20

25 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 5-bromo-2-tio-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 646,6) = 92%.

Ejemplo 92

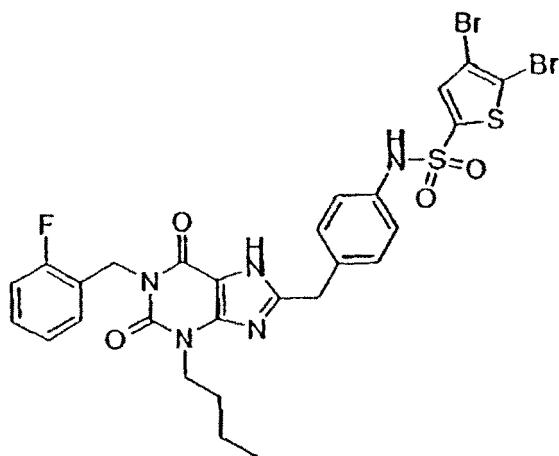
30 *{4-[3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfónico*

35

40

45

50



55 Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-benyl)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y cloruro de 4,5-dibromo-2-tio-bencenosulfonilo. Pureza (ELSD, basada en PM = 725,5) = 97%.

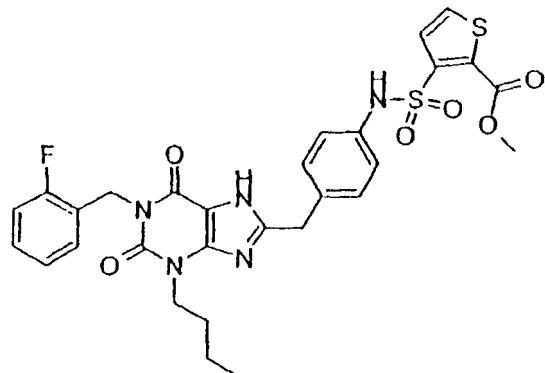
60

65

Ejemplo 93

5 Éster metílico del ácido 3-{4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoyl}-tiofeno-2-carboxílico

10



15

20

Preparada a partir de 8-(4-amino-bencil)-3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-3,7-dihidro-purina-2,6-diona y éster metílico
25 del ácido 3-clorosulfonil-tiofeno-2-carboxílico. Pureza (ELSD, basada en PM = 625,7) = 92%.

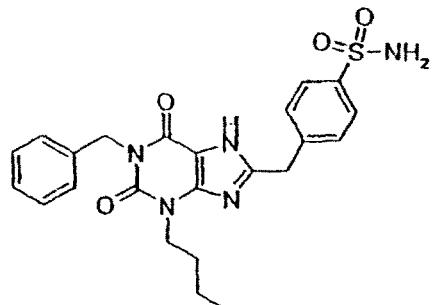
Ejemplo 94

30 {4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil}-bencenosulfonamida

35

40

45



50 Preparada por el mismo método como se describe para {4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 34) excepto que
en el paso 2 se usó bromuro de bencilo en lugar de bromuro 2-fluorobencilo y en el paso 3, se usó 4-(2-aminoethyl)-bencenosulfonamida en lugar de clorhidrato de 2-(4-nitro-fenil)-etilamina. Se obtuvo 4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-bencenosulfonamida como un sólido incoloro; LRMS para C₂₃H₂₅N₅O₄S (M+H)⁺ a m/z = 468,27.

55 La actividad biológica *in vitro* de varios compuestos preferidos representativos en la presente invención en el ensayo enzimático PEPCK anterior como se representó por la potencia *in vitro* se presenta en la Tabla 1 a continuación.

60

65

ES 2 298 722 T3

TABLA I

	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
5		
10	{ 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 7)	0.15
15		
20	N-(5-{ 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (ejemplo 10)	0.22
25		
30	{ 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido trifluoroacético de la 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico (ejemplo 11)	0.23
35		
40	{ 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 1)	0.29
45		
50	{ 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico (ejemplo 13)	0.34
55		
60	{ 4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 2)	0.39
65		

ES 2 298 722 T3

	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
5	{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (ejemplo 14)	0.41
10	{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido quinolina-8-sulfónico (ejemplo 19)	0.45
15	{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico (ejemplo 12)	0.79
20	{6-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 25)	0.88
25	N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-N,N-dimethylsulfamida (ejemplo 17)	0.96
30	{6-[3-ciclobutilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 26)	0.98
35	{3-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 6)	1.1
40		
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 298 722 T3

	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
5	N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-metoxi-bencenosulfonamida (ejemplo 3)	1.2
10	N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metanosulfonamida (ejemplo 23)	1.25
15	N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 27)	1.45
20	Sal del ácido trifluoroacético de la {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido piridina-3-sulfónico (ejemplo 22)	1.95
25	{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (ejemplo 18)	2.05
30	4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida (ejemplo 28)	2.4
35	4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida (ejemplo 29)	2.4
40	N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida (ejemplo 4)	2.55
45		
50		
55		
60		
65		

ES 2 298 722 T3

	Compuesto	IC ₅₀ (μM)
5	4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida (ejemplo 30)	4.1
10	{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico	4.58
15	N-(4-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-fenil)-acetamida (ejemplo 20)	6.25
20	4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida (ejemplo 31)	6.35
25	4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonamida (ejemplo 32)	6.45
30	N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metanosulfonamida (ejemplo 24)	7.55
35	N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-4-metil-bencenosulfonamida (ejemplo 21)	7.65
40		
45		
50		
55	<p>La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de límites amplios y se puede determinar por una manera conocida en la técnica. Esta dosis se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular incluyendo el compuesto o compuestos específicos que se administren, la vía de administración, la condición que se trate, así como el paciente que se trate. En general, en el caso de administración parenteral a adultos que pesan aproximadamente 70 Kg, una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10,000 mg, de manera preferente de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1,000 mg debe ser apropiada, aunque se puede exceder el límite superior cuando se indique.</p>	
60	<p>La dosis diaria se puede administrar como una dosis individual o en dosis divididas, o para administración parenteral, se puede dar como infusión continua. Adicionalmente, la administración de la forma de un elixir, comprimido, cápsula o suppositorio se contempla y está dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos que siguen son ejemplo, pero no limitativos de la invención.</p>	

ES 2 298 722 T3

Ejemplo A

Formulación de Tableta

Producto	Ingredientes	Mg/tableta					
		5	25	100	250	500	750
1	Compuesto A*	5	25	100	250	500	750
2	Lactosa Anhidra	103	83	35	19	38	57
3	Croscarmelosa sódica	6	6	8	16	32	48
4	Polivinilpirrolidona K30	5	5	6	12	24	36
5	Esteárate de magnesio	1	1	1	3	6	9
	Peso total	120	120	150	300	600	900

* Compuesto A representa un compuesto de esta invención.

Procedimiento de Elaboración

Mezclar los productos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 15 minutos.

Granular la mezcla en polvo del paso 1 con solución al 20% de polivinil-pirrolidona K30 (Punto 4).

Secar la granulación del Paso 2 a 50°C.

Pasar la granulación del Paso 3 a través de un equipo adecuado de molienda.

Adicionar el Punto 5 a la granulación molida del Paso 4 y mezclar durante 3 minutos

Comprimir la granulación del Paso 5 en una prensa adecuada.

Ejemplo B

Formulación de cápsula

Producto	Ingredientes	mg/cápsula				
		5	25	100	250	500
1	Compuesto A*	5	25	100	250	500
2	Lactosa Anhidra	159	123	148	--	--
3	Almidón de Maíz	25	35	40	35	70
4	Talco	10	15	10	12	24
5	Esteárate de magnesio	1	2	2	3	6
	Peso total de relleno	200	200	300	300	600

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

ES 2 298 722 T3

Procedimiento de Elaboración

Mezclar los productos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 15 minutos.

5 Adicionar los productos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

Rellenar en una cápsula adecuada.

10 Ejemplo C

Solución de inyección/preparación de emulsión

15	Producto	Ingrediente	mg/mL
20	1	Compuesto A*	1 mg
25	2	Polietilenglicol (PM 400)	10-50 mg
30	3	Lecitina	20-50 mg
	4	Aceite de Soya	1-5 mg
	5	Glicerol	8-12 mg
	6	Agua c.s.	1 mL

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de elaboración

Disolver el producto 1 en el producto 2.

40 Adicionar los productos 3, 4 y 5 al producto 6 y mezclar hasta que se disperse, luego homogenizar.

Adicionar la solución del paso 1 a la mezcla del paso 2 y homogeneizar hasta que la dispersión esté translúcida.

Filtrar de formar estéril a través de un filtro de 0,2 µm y llenar en frascos.

45

Ejemplo D

Solución de inyección/preparación de emulsión

50	Producto	Ingrediente	mg/mL
55	1	Compuesto A*	1 mg
60	2	Glicofurrol	10-50 mg
	3	Lecitina	20-50 mg
	4	Aceite de Soya	1-5 mg
	5	Glicerol	8-12 mg
	6	Agua	1 mL c.s.

* Compuesto A representa un compuesto de la invención.

65

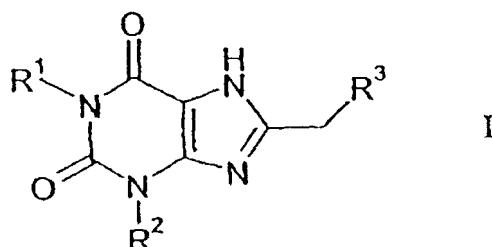
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula

5

10

15



en donde

20 R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por fenilo y
alquilo C_{1-7} sustituido por fenilo sustituido con halógeno;

25 R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} ; y
alquilo C_{1-7} sustituido por cicloalquilo C_{1-7} ;

30 R^3 se selecciona del grupo que consiste de

35 ; ;

40 R^4 se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C_{1-7} ;

45 R^5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} ,

amino-alquilo C_{1-7} ,

50 alquilo C_{1-7} sustituido por fenilo,

alquenilo C_{1-7} sustituido por fenilo,

fenilo,

55 fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C_{1-7} ,

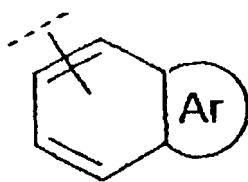
alcoxi C_{1-7} , sustituido por halógeno, nitró y acetamido,

60 un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, carboxi-alquilo C_{1-7} , amino, alquil-amino y acetamido,

65 un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, carboxi-alquilo C_{1-7} , amino, alquil-amino y acetamido,

70 un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, el anillo heteroaromático de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_{1-7} , halógeno, carboxi-alquilo C_{1-7} , amino, alquil-amino y acetamido,

5



en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S,

un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros que no tiene o tiene un heteroátomo N, el anillo aromático de 6 miembros fusionado que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquilamino y acetamido; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H,

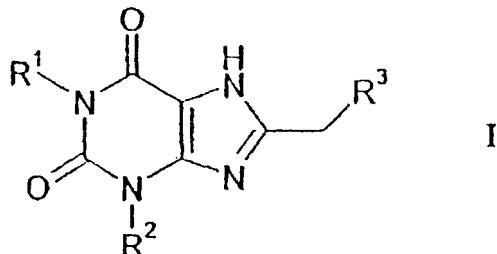
un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocíclico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido, y

un anillo heterocíclico, aromático, de 6 miembros con uno o dos heteroátomos N, el anillo heterocíclico de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,

o sales profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 2. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula

35



40

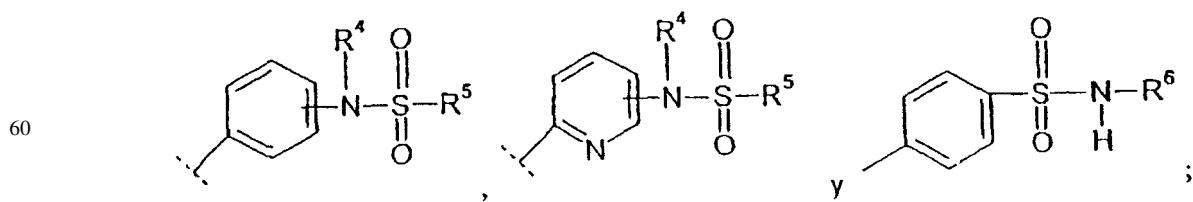
en donde

45 R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo y
alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo sustituido con halógeno;

50 R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇; y
alquilo C₁₋₇ sustituido por cicloalquilo C₃₋₇;

R³ se selecciona del grupo que consiste de

55



65 R⁴ se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C₁₋₇;

- R⁵ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇,
 amino-alquilo C₁₋₇,
 5 alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo,
 alquenilo C₁₋₇ sustituido por fenilo,
 fenilo,
 10 fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇,
 alcoxi C₁₋₇, sustituido por halógeno, nitro y acetamido,
 15 un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, carboxi-alquilo inferior, amino, alquilamino y acetamido,
 20 un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, el anillo heteroaromático de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,
 25 un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, el anillo heteroaromático de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, carboxi-alquilo inferior, amino, alquil-amino y acetamido,



en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de

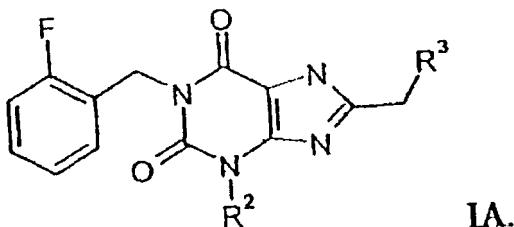
- 40 un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S,
 45 un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros que no tiene o tiene un heteroátomo de N, el anillo aromático de 6 miembros fusionado que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido; y

- R⁶ se selecciona del grupo que consiste de H,
 50 un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocíclico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido, y
 55 un anillo heterocíclico, aromático, de 6 miembros con uno o dos heteroátomos de N, el anillo heterocíclico de 6 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido,
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 60 3. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde R¹ es alquilo C₁₋₇.
 4. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde R² es alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo.
 65 5. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en donde R² es alquilo C₁₋₇.

ES 2 298 722 T3

6. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



7. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 6, en donde R² es alquilo C₁₋₇.

15 8. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 7, en donde R² es n-butilo.

9. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 6, en donde R³ es



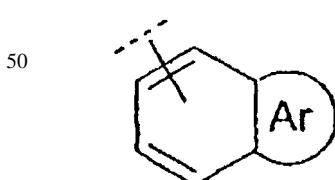
10. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁴ es H.

30 11. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste de N, O y S, estando el anillo heteroaromático de 5 miembros insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

35 12. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, estando el anillo heteroaromático de 5 miembros insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, carboxi-alquilo inferior, amino, alquil-amino y acetamido.

40 45 13. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, estando el anillo heteroaromático de 6 miembros insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, carboxi-alquilo inferior, amino, alquilamino y acetamido.

14. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es



en donde Ar se selecciona de grupo que consiste de un anillo heteroaromático de 5 miembros fusionado al anillo de 6 miembros, que tiene uno, dos o tres heteroátomos, y en donde un primer heteroátomo es N, un segundo heteroátomo es N y un tercer heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O y S, y un anillo aromático de 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros que no tiene o tiene un N heteroátomo, estando el anillo aromático de 6 miembros fusionado insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, carboxi-alquilo inferior, amino, alquilamino y acetamido.

60 65 15. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por fenilo.

16. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es alquenilo C₁₋₇ sustituido por fenilo.

ES 2 298 722 T3

17. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es fenilo.

18. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 9, en donde R⁵ es fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitró y acetamido.

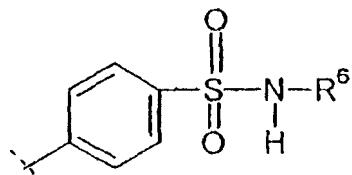
19. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 18, en donde R⁵ es fenilo sustituido por halógeno.

10 20. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 18, en donde R⁵ es fenilo sustituido por alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno.

15 21. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 18, en donde el grupo fenilo tiene dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, nitró y acetamido.

22. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 6, en donde R³ es

20



25

30 23. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 22, en donde R⁶ es un anillo heterocíclico, aromático, de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, el anillo heterocíclico de 5 miembros que está insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste del alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

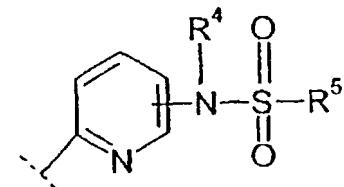
35

24. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 22, en donde R⁶ es un anillo heterocíclico aromático de 6 miembros con uno o dos N heteroátomos, estando el anillo heterocíclico de 6 miembros insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

40

25. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 6, **caracterizados** porque R³ es

45



50

55 26. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 25, en donde R⁴ es H y R⁵ es un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros con uno o dos heteroátomos en donde un primer heteroátomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de N y S, estando el anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido o insustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

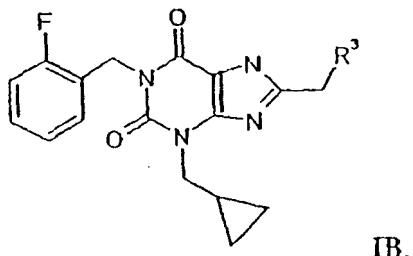
60

27. Compuestos de la fórmula IA de conformidad con la reivindicación 6, en donde R² es alquilo C₁₋₇ sustituido por cicloalquilo.

65

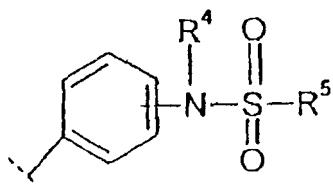
ES 2 298 722 T3

28. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 8, que tiene la fórmula



29. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 28, donde R³ es

15



25 30. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 29, en donde R⁴ es H.

31. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 29, en donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene dos heteroátomos en donde un primer heteroátnomo es N y un segundo heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O y S, estando el anillo heteroaromático de 5 miembros insustituido o sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

32. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 29, **caracterizado** porque R⁵ es fenilo sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido por halógeno, nitro y acetamido.

33. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 29, en donde R⁵ es un anillo heteroaromático de 6 miembros que tiene un N, estando el anillo heteroaromático de 6 miembros sustituido o insustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, halógeno, carboxi-alquilo C₁₋₇, amino, alquil-amino y acetamido.

34. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 29, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₇.

35. Compuestos de la fórmula IB de conformidad con la reivindicación 29, **caracterizados** porque R⁴ es alquilo C₁₋₇.

36. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

50 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

55 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico.

N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-metoxi-bencenosulfonamida,

60 N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida,

{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-bromo-6-cloro-piridina-3-sulfónico,

65 {3-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,

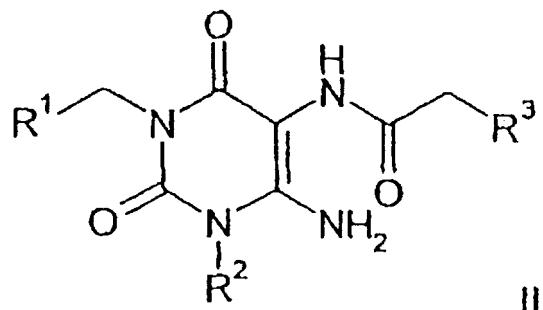
ES 2 298 722 T3

- {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 5 N-(5-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida,
- Sal del ácido trifluoro-acético de la {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-sulfónico,
- 10 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfónico,
- 15 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico,
- 1 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico,
- 20 N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-N,N-dimetilsulfamida,
- {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 25 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido quinolin-8-sulfónico,
- N-(4-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenilsulfamoil}-fenil)-acetamida,
- 30 N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida,
- Sal de ácido trifluoroacético de la {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-amida del ácido piridin-3-sulfónico,
- 35 N-{4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metanosulfonamida,
- N-[4-(1-bencil-3-butil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida,
- 40 {6-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- {6-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-piridin-3-il}-amida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 45 {4-[3-ciclopropilmetil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-fenil}-metil-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- 50 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-2-il-bencenosulfonamida
- 55 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida,
- 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-piridin-3-il-bencenosulfonamida,
- 60 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida, y
- 4-[3-butil-1-(2-fluoro-bencil)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil]-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonamida.

ES 2 298 722 T3

37. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, cuyo proceso comprende la ciclización de un compuesto de la fórmula II

5



10

15

donde R¹, R² y R³ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para dar un compuesto de fórmula I.

20

38. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, cuando se elaboran por un proceso de acuerdo a la reivindicación 37.

25

39. Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

40. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, para el uso como sustancias activas terapéuticas.

35

40

45

50

55

60

65