



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337281

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 473/06 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

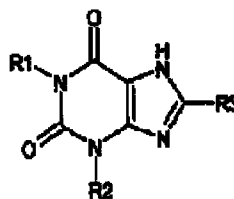
A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20064151	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.02.10 PCT/EP2005/01449
(22)	Inng.dag	2006.09.13	(85)	Videreføringsdag	2006.09.13
(24)	Løpedag	2005.02.10	(30)	Prioritet	2004.02.14, GB, 0403282 2004.10.22, GB, 0423562 2004.12.24, GB, 0428375
(41)	Alm.tilgj	2006.11.06			
(45)	Meddelt	2016.02.29			
(73)	Innehaver	SmithKline Beecham Corp, One Franklin Plaza, US-PA19102 PHILADELPHIA, USA			
(72)	Oppfinner	Ivan Leo Pinto, c/o GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, GB-SG12NY STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, Storbritannia Shahzad Sharooq Rahman, c/o GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, GB-CM195AW HADLOW, ESSEX, Storbritannia Neville Hubert Nicholson, c/o GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, GB-CM195AW HARLOW, ESSEX, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Nye forbindelser, anvendelse derav for fremstilling av et medikament, farmasøytisk formulering og kombinasjon			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0389282 A2 WO 9209203 A1 WO 9920280 A1 SMELLIE, F. W. et al.: Alkylxanthines; inhibition of adenosine-elicited accumulation of cyclic AMP in brain slices and of brain phosphodiesterase activity, LIFE SCIENCES, 24(26), 2475-81, 1979 JACOBSON, KENNETH A. ET AL: "Effect of trifluoromethyl and other substituents on activity of xanthines at adenosine receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 36(18), 2639-44			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer farmasøytisk aktive forbindelser som er xantinderivater, fremgangsmåter for fremstilling av nevnte derivater, farmasøytiske formuleringer som inneholder de aktive forbindelsene og anvendelse av forbindelsene ved behandling, særlig ved behandling av sykdommer hvor underaktivering av HM74A reseptoren bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av reseptoren vil være fordelaktig, som har formel (II); hvori R¹ er valgt fra: hydrogen og C₁₋₄ alkyl som eventuelt kan være substituert med en eller flere grupper valgt fra CN og CF₃, R² er valgt fra: C₂₋₁₀ usubstituert alkyl, C₁₋₁₀ alkyl substituert med en eller flere grupper valgt fra fluor og CN, C₅ alkenyl, uforgrenet C₄ alkenyl og C₁₋₄ alkyl substituert med cykloalkyl og R³ er valgt fra halogen og CN.



(II)

Foreliggende oppfinnelse angår terapeutisk aktive forbindelser som er xantinderivater, anvendelse av forbindelsene for fremstilling av et medikament for behandling, særlig behandling av sykdommer hvor underaktivering av HM74A receptoren bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av receptoren vil være fordelaktig, farmasøytiske
5 formuleringer som inneholder de aktive forbindelsene og kombinasjon.

Dyslipidemi er et generelt begrep anvendt for å beskrive individer med avvikende lipoproteinprofiler. Klinisk er hovedklassene av forbindelser anvendt for behandling av pasienter med dyslipidemi, og derfor ved risiko for kardiovaskulær sykdom, statiner,
10 fibrater, galleesyrebindingsharpikser og nikotinsyre. Nikotinsyre (niacin, et B vitamin) har blitt anvendt klinisk i over 40 år hos pasienter med forskjellige former for dyslipidemi. Den primære virkningsmåten til nikotinsyre er via inhibering av hormonsensitiv triglyceridlipase (HSL), som resulterer i en reduksjon av plasma ikke-forestrede fettsyrer (NEFA), som i sin tur forandrer hepatisk fettmetabolisme til å
15 redusere utkommet av LDL og VLDL (lav og svært lav tetthetslipoprotein). Reduserte VLDL nivåer antas å redusere kolesteroloverføringsprotein (CETP) aktivitet som resulterer i økt HDL (høytetthetslipoprotein) nivåer som kan forårsake de observerte kardiovaskulære fordelene. Således gir nikotinsyre en svært ønskelig forandring i lipoproteinprofiler; som reduserer nivåer av VLDL og LDL mens HDL øker.
20 Nikotinsyre har også blitt demonstrert å ha sykdomsmodifiserende fordeler, som reduserer progresjon og øker regresjon av aterosklerotiske lesjoner og som reduserer antallet kardiovaskulære hendelser i et antall forsøk.

Den observerte inhiberingen av HSL ved nikotinsyrebehandling medieres ved en
25 reduksjon i cellulær cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP) forårsaket av G-protein-mediert inhibering av adenylylcyklase. Nylig har de G-proteinkoblede receptorene HM74 og HM74A blitt identifisert som receptorer for nikotinsyre (PCT patentsøknad WO02/84298; Wise et. al. J Biol Chem., 2003, 278 (11), 9869-9874). DNA sekvensen til human HM74A kan finnes i Genbank; aksessnummer AY148884. To ytterligere
30 rapporter støtter dette funnet, (Tunaru et. al. Nature Medicine, 2003, 9(3), 352-255 og Soga et. al. Biochem Biophys Res Commun., 2003, 303 (1) 364-369), imidlertid er nomenklaturen noe forskjellig. I Tunarudokumentet er det som navngis human HM74 i virkeligheten HM74A og i Sogadokumentet er HM74b identisk med HM74A. Celler transfektert til å uttrykke HM74A og/eller HM74 har evnen til å fremvise G_i G-
35 proteinmedierte responser etterfølgende eksponering for nikotinsyre. Hos mus som ikke har homologen til HM74A (m-PUMA-G) reduserer nikotinsyre ikke plasma NEFA nivåer.

Visse xantinderivater har blitt syntetisert og beskrevet i litteraturen. For eksempel beskriver EP0389282 xantinderivater som potensielle mediatorer av cerebrovaskulære forstyrrelser. Et antall xantinderivater ble identifisert som adenosinreceptorantagonister av Jacobson et. al. i J. Med. Chem., 1993, 36, 2639-2644.

5

Vi presenterer nå en gruppe xantinderivater som er selektive agonister av nikotinsyrereceptoren HM74A og er således fordelaktig ved behandling, profylakse eller undertrykking av sykdommer hvor underaktivering av denne receptoren enten bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av receptoren vil være fordelaktig.

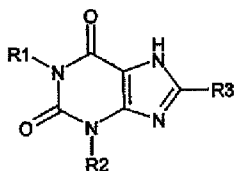
10

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer terapeutisk aktive xantinderivater og anvendelsen av disse derivatene ved behandling, særlig ved behandling av sykdommer hvor underaktivering av HM74A receptoren bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av receptoren vil være fordelaktig, særlig lipidmetabolismesykdommer som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi, slik som diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi. Som sådan kan forbindelsene også være fordelaktige som terapeutiske midler for koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk renalsvikt, perifer vaskulær sykdom og slag, så vel som de kardiovaskulære indikasjoner assosiert med type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksi nevrosa og fedme. Forbindelsene kan også anvendes ved behandling av inflammasjonssykdommer eller tilstander, som fremsatt ytterligere

25

Ifølge et aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse med formel (I)



(I)

30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

R¹ er valgt fra: hydrogen eller metyl;

R² er valgt fra: C₄₋₆ usubstituert n-alkyl;

og R³ representerer klor.

Ifølge et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av

5 diabetisk dyslipidemi, blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa, fedme, koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk nyresvikt, perifer vaskulær sykdom eller slag.

10 Ifølge et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av diabetisk dyslipidemi, blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens,

15 hyperlipidemi, anoreksia nervosa, fedme, koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk nyresvikt, perifer vaskulær sykdom eller slag.

Ifølge et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt en farmasøytisk formulering som innbefatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et

20 farmasøytisk akseptabelt salt derav og et eller flere fysiologisk akseptable fortynningsmidler, eksipienter eller bærere.

I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en kombinasjon for administrering sammen eller separat, sekvensielt eller simultant i separate eller

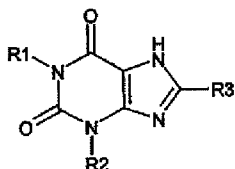
25 kombinerte farmasøytiske formuleringer, der nevnte kombinasjon innbefatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med et annet terapeutisk aktivt middel.

I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en farmasøytisk formulering som innbefatter:

- 30 (i) en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (ii) en eller flere aktive ingredienser valgt fra statiner, fibrater, gallesyrebindingsharpikser og nikotinsyre; og
- (iii) ett eller flere fysiologisk akseptable fortynningsmidler, eksipienter eller
- 35 bærere.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse med formel (I)



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

R^1 er valgt fra: hydrogen eller metyl;

R^2 er valgt fra: C_{4-6} usubstituert n-alkyl;

og R^3 representerer klor.

Forbindelsene er anvendelige ved behandling av sykdommer hvor underaktivering av HM74A receptoren bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av receptoren vil være fordelaktig, særlig lipidmetabolismesykdommer som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi slik som diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi. Som sådan kan forbindelsene også ha fordel som terapeutiske midler for koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk nyresvikt, perifer vaskulær sykdom og slag, så vel som de kardiovaskulære indikasjonene assosiert med type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nevrosa og fedme, som sådan kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha anvendelse som agonister eller delvis agonister av HM74A (HM74A modulatorer).

I visse utførelsesformer er R^2 n-pentyl.

Det er å forstå at foreliggende oppfinnelse inkluderer en hvilken som helst kombinasjon av spesielle utførelsesformer og dekker alle kombinasjoner av spesielle substituenten beskrevet ovenfor.

Særlige forbindelser av oppfinnelsen inkluderer:

3-butyl-8-klor-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,

8-klor-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,

3-butyl-8-klor-1-metyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 8-klor-3-(3-metylbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 8-klor-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 8-klor-3-heksyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 5 8-klor-3-heksyl-1-metyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 8-klor-3-(4-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 (+/-)-8-klor-3-(3-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 (+/-)-8-klor-3-(2-metylbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
 (+/-)-8-klor-3-(2-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion.

10

Gjennom foreliggende beskrivelse og krav blir ordene "innbefatte" og "inkludere" og variasjoner av disse tolket inklusivt. Det vil si disse ordene er tiltenkt å ta med mulig inklusjon av andre elementer eller heltall ikke spesifikt angitt, hvor sammenhengen tillater det.

15

Slik det anvendes heri refererer begrepene "halogen" eller "halo" til fluor, klor, brom og jod.

Slik det anvendes heri referer begrepet "alkyl" (når det anvendes som en gruppe eller
 20 som en del av en gruppe) til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med mindre annet er angitt, som inneholder det spesifiserte antallet karbonatomer. For eksempel betyr C₃₋₁₀alkyl en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede som inneholder minst 3 og maksimalt 10 karbonatomer. Eksempler på alkyl slik det anvendes heri inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl (Me), etyl (Et), n-propyl og i-propyl. Begrepet "n-alkyl"
 25 refererer spesifikt til en uforgrenet hydrokarbonkjede.

Slik det anvendes heri refererer begrepet "farmasøytisk akseptabel" anvendt i forbindelse med en ingrediens (aktiv ingrediens eller eksipient) som kan inkluderes i en farmasøytisk formulering for administrasjon til en pasient, til at ingrediensen er
 30 akseptabel i betydningen værende kompatibel med hvilke som helst andre ingredienser til stede i den farmasøytiske formuleringen og som ikke er skadelig for mottakeren derav.

Slik det anvendes heri refererer begrepet "solvat" til et kompleks av variabel støkiometri
 35 dannet av et oppløst stoff (ifølge oppfinnelsen, en forbindelse med formel (I), eller et salt derav) og et løsemiddel. Slike løsemidler i sammenheng med foreliggende oppfinnelse interfererer ikke med den biologiske aktiviteten til det oppløste materialet.

Løsemidlet som anvendes kan være et farmasøytisk akseptabelt løsemiddel. Eksempler på egnede farmasøytisk akseptable løsemidler inkluderer vann, etanol og eddiksyre. Et eksempel på et løsemiddel som kan anvendes er vann, hvor løsemidlet kan refereres til som et hydrat av det oppløste stoffet det gjelder.

5

Det vil være å forstå at, for farmasøytisk anvendelse, vil "salt eller solvat" referert til ovenfor være et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat. Imidlertid kan andre salter og solvater for eksempel anvendes ved fremstilling av en forbindelse med formel (I) eller ved fremstilling av et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

10

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer de som beskrevet av Berge, Bighley og Monkhouse, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19. Egnede farmasøytisk akseptable salter inkluderer alkalimetallsalter dannet fra addisjon av alkalimetallbaser slik som alkalimetallhydroksider. Eksempler på egnede alkalimetallsalter er natriumsalt eller kaliumsalt. Andre egnede farmasøytisk akseptable salter inkluderer jordalkalimetall-salter slik som kalsiumsalt eller magnesiumsalt, ammoniumsalter; eller salter med organiske baser slike som etanolamin, trietanolamin, etylendiamin, trietylamin, kolin og meglumin; eller salter med aminosyrer slik som arginin, lysin og histidin.

20

Forbindelser med formel (I) har potensielt terapeutisk fordel i behandlingen og lindringen av symptomene til mange sykdommer av lipidmetabolisme som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi, slik som diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa og fedme. Som sådan kan forbindelsene også være fordelaktige som terapeutiske midler for koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk nyresvikt, perifer vaskulær sykdom og slag.

25

Videre antas det at HM74 og HM74A receptorene er involvert i inflammasjon.

30

Inflammasjon representerer en gruppe vaskulære, cellulære og neurologiske responser på traume. Inflammasjon kan kjennetegnes som bevegelse av inflammasjonsceller slik som monocytter, neutrofiler og granulocytter inn i vevene. Dette er vanligvis assosiert med redusert endotel barrierefunksjon og ødem inn i vevene. Inflammasjon med hensyn til sykdom refereres typisk til som kronisk inflammasjon og kan vare hele livet. Slik kronisk inflammasjon kan manifestere seg ved sykdomssymptomer. Formålet med antiinflammasjonsbehandling er derfor å redusere denne kroniske inflammasjonen og muliggjøre fysiologiske prosesser som helbreder og reparerer vevet.

35

Eksempler på inflammasjonssykdommer eller tilstander hvor forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ha anvendelse inkluderer de i ledd, særlig artritt (for eksempel reumatoid artritt, osteoartritt, prostetisk leddsvikt) eller gastrointestinaltrakt (for eksempel ulcerativ kolitt, Crohns sykdom, og andre inflammasjonstarm- og gastro-
 5 intestinalsykdommer, gastritt og mukosal inflammasjon som resultat av infeksjon, enteropati provosert ved ikke-steroidale antiinflammasjonslegemidler), i lungene (for eksempel voksen respiratorisk distressyndrom, astma, cystisk fibrose eller kronisk obstruktiv lungesykdom), i hjertet (for eksempel myokarditt), i nervevev (for eksempel
 10 multippel sklerose), i bukspyttkjertel (for eksempel inflammasjon assosiert med diabetes mellitus og komplikasjoner derav, i nyren (for eksempel glomerulonefritt), på huden (for eksempel dermatitt, psoriasis, eksem, urtikari, brannskade), i øyet (for eksempel glaukom) så vel som transplanterte organer (for eksempel rejeksjon) og multiorgansykdommer (for eksempel systemisk lupus erytematose, sepsis) og inflammatoriske følgesykdommer av virale eller bakterielle infeksjoner og
 15 inflammasjonstilstander assosiert med aterosklerose og etterfølgende hypoksiske eller iskemiske hendelser (med eller uten reperfusjon), for eksempel i hjernen eller ved iskemisk hjertesykdom.

Særlig er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendelige ved behandling og hindring av
 20 inflammasjon, diabetes og kardiovaskulære sykdommer eller tilstander som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose, hypertriglyceridemi og blandet dyslipidemi.

Nikotinsyre har en signifikant bivirkningsprofil, muligens på grunn av at den doseres ved høye nivåer (grammengder daglig). De vanligste bivirkningene er en intens kutan
 25 skylling. I visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen kan forbindelsene fremvise reduserte bivirkninger sammenliknet med nikotinsyre. HM74A har blitt identifisert som en høyere affinitetsreceptor for nikotinsyre mens HM74 er en lavere affinitetsreceptor. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes som selektive HM74A agonister eller delvis agonister; i hvilket tilfelle de ville vise større affinitet for HM74A enn for HM74.

30

Potensialet for forbindelsene med formel (I) til å aktivere HM74A kan for eksempel demonstreres ved anvendelse av følgende enzym og in vitro helcelleundersøkelser:

In-vitro testing

35

For forbigående transfeksjoner ble HEK293T celler (HEK293 celler som stabilt uttrykket SV40 store T-antigen) holdt i DMEM som inneholder 10 % fosterkalveserum,

og 2mM glutamin. Cellene ble sådd i 90 mm dyrkningsskåler og dyrket til 60-80 % konfluens (18-24 timer) før transfeksjon. Human HM74A (GenBankTM aksesjonsnummer AY148884) ble underklonet i en pattedyrekspresjonsvektor (pcDNA3; Invitrogen) og transfektert ved anvendelse av lipofektaminreagens. For transfeksjon ble 9 µg DNA blandet med 30 µl lipofektamin i 0,6 ml Opti-MEM (Life Technologies Inc.) og ble inkubert ved romtemperatur i 30 min. før tilsetning av 1,6 ml Opti-MEM. Celler ble eksponert for lipofektamin/DNA blanding i 5 timer og 6 ml 20 % volum/volum) fosterkalveserum i DMEM ble deretter tilsatt. Cellene ble høstet 48 timer etter transfeksjon. Pertussistoksinbehandling ble utført ved supplementering i media ved 50 ngml⁻¹ i 16 timer. Alle forbigående transfeksjonsstudier involverte ko-transfeksjon av receptor sammen med G_{i/o} G protein, G_{o1}α.

For generering av stabile cellelinjer ble fremgangsmåten ovenfor anvendt for å transfektere CHO-K1 celler sådd i seksbrønnskåler vokst til 30 % konfluens. Disse cellene ble holdt i DMEM F-12 HAM media som inneholder 10 % fosterkalveserum og 2 mM glutamin. 48 timer etter transfeksjon ble media supplementert med 400 µg/ml Geneticin (G418, Gibco) for seleksjon av antibiotiske resistente celler. Klonale CHO-K1 cellelinjer som stabilt uttrykte HM74A ble bekreftet med [³⁵S]-GTPγS bindingsmålinger, fulgt av tilsetning av nikotinsyre.

P2 membranfremstilling - plasmamembran-inneholdende P2 partikulære fraksjoner ble fremstilt fra cellepastaer frosset til -80 °C etter høsting. Alle prosedyrene ble utført ved 4 °C. Cellepelletter ble resuspendert i 1 ml 10 mM Tris-HCl og 0,1 mM EDTA, pH 7,5 (buffer A) og ved homogenisering i 20 s. med en Ultra Turrax fulgt av passering (5 ganger) gjennom en 25-måls nål. Cellelysater ble sentrifugert ved 1 000 g i 10 min. i en mikrosentrifuge for å pelletisere kjernen og hele celler og P2 partikulære fraksjoner ble utvunnet ved mikrosentrifugering ved 16 000 g i 30 min. P2 partikulære fraksjoner ble resuspendert i buffer A og lagret ved -80 °C til behov.

[³⁵S]-GTPγS binding- undersøkelser ble utført ved romtemperatur i 384-brønns format basert på fremgangsmåter beskrevet tidligere, (Wieland, T. and Jakobs, K.H. (1994) *Methods Enzymol.* **273**, 3-13). Kort fortalt ble fortynning av standard eller testforbindelser fremstilt og tilsatt til en 384-brønnsplate i et volum på 10 µl. Membraner (HM74A eller HM74) ble fortynnet i undersøkelsesbuffer (20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, pH 7,4) supplementert med saponin (60 µg/ml). Leadseeker WGA perler (Amersham; 250 µg/brønn) og 10 µM GDP, slik at 20 µl volumet tilsatt til hver brønn inneholder 5 µg membraner. [³⁵S]-GTPγS (1170 Ci/mmol),

Amersham) ble fortynnet (1:1500) i undersøkelsesbuffer og 20 µl ble tilsatt til hver brønn. Ved å følge tilsetningen av radioliganden ble platene forseglet, pulsspunnet og inkubert i 4 timer ved romtemperatur. Ved slutten av inkuberingsperioden ble platene avlest på en Leadseekermaskin (VIEWLUX PLUS; Perkin-Elmer) for å bestemme nivåene av spesifikk binding.

In-vivo testing

HM74A agonister ble testet på hann Spague-Dawley rotter (200-250 g) som hadde blitt fastet i minst 12 timer før studien. Forbindelsene ble dosert intravenøst (5 ml/kg) eller ved oral tvangsforing (10 ml/kg). Blodprøver (0,3 ml haleveneblood) ble tatt før dosering og tre ganger etter dosering (tidspunkter varierer fra 15 min. til 8 timer etter dosering). Hver blodprøve ble overført til et heparinrør (Becton Dickinson Microtainer, PST LH) og sentrifugert (10 000 g i 5 min.) for å gi en plasmaprøve. Plasmaprøvene ble undersøkt for nivåer av ikke-forestrede fettsyrer (NEFA) ved anvendelse av et kommersielt tigjengelig kitt (Randox). Inhibering av plasma NEFA nivåer, relativt til forhåndsdosenivåer, ble anvendt som et surrogat for HM74A agonistaktivitet.

For å bestemme om HM74A forbindelsene fremviste flushrespons assosiert med nikotinsyre ble de dosert til anestesibehandlede marsvin. Hann Dunkin Hartley marsvin (300-800 g) ble fastet i 12 timer før anestesibehandling med en blanding av ketaminhydroklorid (Vetalar, 40 mg/kg i.m.), xylazin (Rompun, 8 mg/kg i.m.) og natriumpentobarbiton (Sagatal, 30 mg/kg i.p.). Etter å følge anestesibehandling ble en trakeostomi utført og dyrene ble mekanisk ventilert med romluft (10-12 ml/kg, 60 pust/min.). En jugularvene og en karotidarterie ble kannulert for intravenøs administrasjon av testforbindelsen og oppsamling av blod, respektivt. En infrarød temperaturprobe (Extech Instruments) ble plassert 3-5 mm fra tuppen av venstre øre. Temperaturmålinger ble utført hver min. fra 5 min. før testforbindelse opp til 40 min. etter administrasjon av testforbindelse. Data ble automatisk samlet opp på en Psion computer før overføring til dataanalysen på et Excelark. Før og på hyppige tidspunkter etter forbindelsesadministrasjon, ble blodprøver (0,3 ml) tatt via karotidarteriekanyler og overført til Microtainer (BD) rør som inneholder litiumheparin. Prøvene ble blandet inngående på en blodruller og deretter lagret på is før sentrifugering ved 1 200 g i 5 min.

Nikotinsyre (10 mg/kg i.v.) ga en middelerdi ($\pm$ s.e.m.) økning i øretemperatur ekvivalent med $10,42 \pm 1,44$ (areal under kurve; arbitrære enheter; $n = 6$). Til sammen-

likning ga forbindelsen i eksempel 30 (10 mg/kg i.v.) en middelværdi ($\pm$ s.e.m.) økning i øretemperatur ekvivalent med $1,52 \pm 0,39$ (areal under kurve; arbitrære enheter; $n = 6$), en reduksjon på 85 %.

- 5 Forbindelser med formel (I) har blitt syntetisert (se synteseeksempler nedenfor) og testet i en eller flere av undersøkelsene beskrevet ovenfor. Alle de eksemplifiserte forbindelsene har en pEC₅₀ på 4,9 ($\pm$ 0,3 logenhet) eller større og en effektivitet på 30 % eller større. Noen spesielle forbindelser er eksemplifisert nedenfor.

10 **Generell rensing og analytiske fremgangsmåter:**

Massespektra (MS) ble avlest på et Fisons VG plattformmassespektrometer ved anvendelse av elektrospraypositivionisasjon [(ES+ve som ga MH^+ og $M(NH_4)^+$ molekyllære ioner] eller elektrospraynegativionisasjon [(ES-ve som gir $M-H^-$ molekyllion)moduser].

1H NMR spektra ble avlest ved anvendelse av et Bruker DPX 400 MHz spektrometer ved anvendelse av tetrametylsilan som indre standard.

- 20 BiotageTM kromatografi refererer til rensing utført ved utstyr solgt av Dyax Corporation (enten Flash 40i eller Flash 150i) og beholdere forhåndspakket med KPSil.

Masserettet autoprep refererer til fremgangsmåter hvor materialet var renset ved høy-
ytelsesvæskerkromatografi på en HPLCABZ + 5 μ m kolonne (5 cm x 10 mm i.d.) med
25 0,1 % HCO_2H i vann og 95 % MeCN, 5 % vann (0,5 % HCO_2H) ved anvendelse av
følgende gradientlueringsbetingelser: 0-1,0 min. 5 % B, 1,0-8,0 min. 5 $\rightarrow$ 30 % B, 8,0-
8,9 min. 30 % B, 8,9-9,0 min. 30 $\rightarrow$ 95 % B, 9,0-9,9 min. 95 % B, 9,9-10 min.
95 $\rightarrow$ 0 % B ved en strømningshastighet på 8 ml min.⁻¹ (system 2). Gilson 202-
fraksjonsoppsamler ble trigget med et VG plattformmassespektrometer ved detektering
30 av masse av interesse.

Preparativ h.p.l.c. refererer til fremgangsmåter hvor materialer ble renset ved høy-
ytelsesvæskerkromatografi på en HPLCABZ+ 5 μ m kolonne (10 cm x 21,2 mm i.d.)
med 0,1 % HCO_2H i vann (A) og MeCN (0,5 % HCO_2H) (B) ved anvendelse av de
35 generiske gradientlueringsbetingelsene uttrykt som "x til y" gradient med et
gradientsystem som følger: 0-1,45 min. x % B, 1,45-20 min. x $\rightarrow$ y % B, 20-24 min. y

→ 95 % B, 24-30 min. 95 % B, 32-34 min. 95 → x % B ved en strømningshastighet på 8 ml min.⁻¹. Gilson 233 fraksjonsoppsamleren ble trigget med UV (254 nm).

SPE (fastfaseekstraksjon) refererer til anvendelse av beholdere solgt av International
5 Sorbent Technology Ltd.

Stratafenyl SPE refererer til anvendelse av beholdere solgt av Phenomenex.
Forbindelsen ble tilsatt på en beholder på forhånd kondisjonert med MeCN og
likevektsinnstilt med 5 % MeCN i vann. Forbindelsen ble eluert med 0,1 % HCO₂H i
10 vann og MeCN (0,5 % HCO₂H) i en passende gradient på en Combiflash Optix 10.

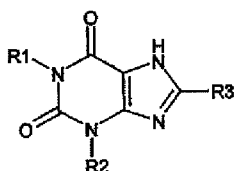
Slik det er indikert ovenfor kan forbindelsene med formel (I) finne anvendelse innen
human eller veterinær medisin, særlig som aktivatorer av HM74A, i behandling av
dyslipidemi og hyperlipoproteinemi.

15 Således er det tilveiebrakt som et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen en forbindelse
med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse innen human
eller veterinær medisin, særlig ved behandling av forstyrrelser i lipidmetabolismen som
inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi, slik som diabetisk dyslipidemi og
20 blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som
inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes
mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa og fedme.
Som sådan er forbindelsene også tilveiebrakt for anvendelse ved behandling av koronar
arteriesykdom, trombose, angina, kronisk renal svikt, perifer vaskulær sykdom og slag.

25 Det er tilveiebrakt som et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen en forbindelse med
formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved fremstilling av
et medikament for behandling av forstyrrelser i lipidmetabolisme som inkluderer
dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi, slik som diabetisk dyslipidemi og blandet
30 dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som inkluderer
aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I
diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa og fedme. Som sådan er
forbindelsene også tilveiebrakt for anvendelse ved behandling av koronar
arteriesykdom, trombose, angina, kronisk renalsvikt, perifer vaskulær sykdom og slag.

Det vil være å forstå at referanser heri til behandling omfatter profylakse, hindring av tilbakefall og suppresjon av symptomer så vel som behandling av de etablerte tilstandene.

- 5 Ifølge et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse med formel (I)



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

10

R¹ er valgt fra: hydrogen eller metyl;

R² er valgt fra: C₄₋₆ usubstituert n-alkyl; og

R³ representerer klor;

- 15 for fremstilling av et medikament for behandling av forstyrrelser ved lipidmetabolisme som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi. Særlig er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse med formel (I) for fremstilling av et medikament for behandling av diabetisk dyslipidemi eller blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens,
- 20 hyperlipidemi, anoreksia nervosa, fedme, koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk renalsvikt, slag og kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi.

- I en utførelsesform ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse med formel (I)
- 25 for anvendelse ved behandling av forstyrrelser i lipidmetabolisme som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi. Særlig er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse med formel (I) for fremstilling av et medikament for behandling av diabetisk dyslipidemi eller blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, type II diabetes mellitus, type diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa,
- 30 fedme, koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk renalsvikt, slag og kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi.

I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra n-pentyl.

Særlige forbindelser for anvendelse ved behandling av, eller for fremstilling av et medikament for behandling av forstyrrelser i lipidmetabolismen inkludert dyslipidemi
5 eller hyperlipoproteinemi inkluderer:

3-butyl-8-klor-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
8-klor-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
3-butyl-8-klor-1-metyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
10 8-klor-3-(3-metylbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
8-klor-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
8-klor-3-heksyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
8-klor-3-heksyl-1-metyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
8-klor-3-(4-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
15 (+/-)-8-klor-3-(3-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
(+/-)-8-klor-3-(2-metylbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion,
(+/-)-8-klor-3-(2-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion.

Det er å forstå at dette aspektet ifølge oppfinnelsen inkluderer en hvilken som helst
20 kombinasjon av spesielle utførelsesformer og dekker alle kombinasjoner av spesielle utførelsesformer beskrevet heri ovenfor for forbindelser med formel (I).

I tillegg tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament
25 for behandling av inflammasjonssykdommer eller tilstander i ledd, særlig artritt (for eksempel reumatoid artritt, osteoartritt, prostetisk leddsvikt) eller i gastrointestinaltrakten (for eksempel ulcerativ kolitt, Crohns sykdom og andre inflammasjonstarm- og gastrointestinalsykdommer, gastritt og mukosal inflammasjon som resultat av infeksjon, enteropati utløst av ikke-steroidale antiinflammasjons-
30 legemidler), i lungen (for eksempel voksen respirasjonsstressyndrom, astma, cystisk fibrose eller kronisk obstruktiv lungesykdom), hjertet (for eksempel myokarditt), i nervevev (for eksempel multippel sklerose), i pankreas (for eksempel inflammasjon assosiert med diabetes mellitus og komplikasjoner derav, i nyre (for eksempel glomerulonefritt), på hud (for eksempel dermatitt, psoriasis, eksem, urtikari,
35 brannskade), i øyet (for eksempel glaukom) så vel som transplanterte organer (for eksempel rejeksjon) og multiorgansykdommer (for eksempel systemisk lupus erytematose, sepsis) og inflammasjonsfellesskader av virale eller bakterielle infeksjoner

og inflammasjonstilstander assosiert med aterosklerose og etterfølgende hypoksi eller iskemiske hendelser (med eller uten reperfusjon), for eksempel i hjerne eller ved iskemisk hjertesykdom.

- 5 Mer spesielt beskrives behandling av forstyrrelser i lipidmetabolismen som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi slik som diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa og fedme, som innbefatter
- 10 administrering til nevnte menneske- eller dyresubjekt av en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Som sådan kan disse forbindelsene også være fordelaktige i fremgangsmåter for behandling av koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk renalsvikt, perifer vaskulær sykdom og slag, som innbefatter administrering til nevnte menneske- eller dyresubjekt
- 15 av en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I).

- Mengden av en HM74A modulator som er påkrevd for å oppnå den ønskede biologiske effekten vil selvfølgelig avhenge av et antall faktorer, for eksempel administrasjonsmåte og den presise kliniske tilstanden til mottageren. Generelt vil den daglige dosen være i
- 20 området 0,1 mg – 1 g/kg, typisk 0,1 – 100 mg/kg. En intravenøs dose kan for eksempel være i området 0,01 mg til 0,1 g/kg, typisk 0,01 mg til 10 mg/kg, som hensiktsmessig kan administreres som en infusjon av 0,1 µg til 1 mg, per minutt. Infusjonsfluidene egnet for dette formålet kan for eksempel inneholde fra 0,01 µg til 0,1 mg, per milliliter. Enhetsdoser kan for eksempel inneholde fra 0,01 µg til 1 g av en HM74A modulator.
- 25 Således kan ampuller for injeksjon inneholde for eksempel fra 0,01 µg til 0,1 g og oralt administrerbare enhetsdoseformuleringer, slik som tabletter eller kapsler, kan for eksempel inneholde fra 0,1 mg til 1 g. Ingen toksikologiske effekter er indikert/forventet når en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres i det ovenfor nevnte doseringsområde.

30

- En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan anvendes som forbindelsen i seg selv ved behandling av en sykdom hvor underaktivering av HM74A receptoren bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av receptoren vil være fordelaktig, hvor et eksempel på denne er hvor en forbindelse ifølge oppfinnelsen presenteres med en akseptabel
- 35 bærer i form av en farmasøytisk formulering. Bæreren må selvfølgelig være akseptabel ved betydningen å være kompatibel med de andre ingrediensene i formuleringen og må ikke være skadelig for mottakeren. Bæreren kan være fast eller flytende, eller begge, og

kan formuleres med HM74A modulatorene som en enhetsdoseformulering, for eksempel en tablett, som kan inneholde fra 0,05 % til 95 % i forhold til vekt av HM74A modulatorene.

- 5 Formuleringene inkluderer de som er egnet for oral, rektal, topisk, bukkal (for eksempel sublingual) og parenteral (for eksempel subkutan, intramuskulær, intradermal eller intravenøs) administrasjon.

Formuleringer egnet for oral administrasjon kan presenteres som atskilte enheter, slike
10 som kapsler, kasjeer, lozenger eller tabletter, hvor hver inneholder en forhåndsbestemt mengde av en HM74A modulator; som et pulver eller granuler; som en løsning eller en suspensjon i vandig eller ikke-vandig væske; eller som en olje-i-vann eller vann-i-olje emulsjon. Generelt blir formuleringene fremstilt ved enhetlig og inngående sammenblanding av den aktive HM74A modulator med en flytende eller fint oppdelt fast bærer,
15 eller begge, og deretter, hvis nødvendig, forme produktet. For eksempel kan en tablett fremstilles ved sammenpresning eller støping av et pulver eller granuler av HM74A modulatorene, eventuelt med en eller flere hjelpeingredienser. De sammenpressede tablettene kan fremstilles ved sammenpressing, i en passende maskin, av forbindelsen i en frittflytende form, slik som et pulver eller granuler eventuelt sammenblandet med et
20 bindemiddel, smøremiddel, inert fortynningsmiddel og/eller overflateaktive/dispergeringsmidler. Støpte tabletter kan fremstilles ved støping, i en passende maskin, av den pulveriserte forbindelsen fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel.

- 25 Tablettene og kapslene for oral administrasjon kan inneholde vanlige eksipienter slik som bindemidler, for eksempel sirup, akasia, gelatin, sorbitol, tragakant, mucilage av stivelse eller polyvinylpyrrolidon; fyllstoffer, for eksempel laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, sukker, maisstivelse, kalsiumfosfat eller sorbitol; smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre, talkum, polyetylglykol eller silika; desintegranter, for
30 eksempel potetstivelse, kroskarmellosenatrium eller natriumstivelsesglykolat; eller fuktemidler slik som natriumlaurylsulfat, tablettene kan belegges i henhold til godt kjente fremgangskåter. Orale flytende preparater kan for eksempel være i form av vann- eller oljesuspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper eller eliksirer, eller kan presenteres som et tørt pulver for konstitusjon med vann eller annen egnet vehikkel før anvendelse.
35 Slike flytende preparater kan inneholde vanlige additiver slik som suspenderingsmidler, for eksempel sorbitolsirup, metylcellulose, glukose/sukkersirup, gelatin, hydroksymetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel eller hydrogenerte

spiselige oljer; emulgeringsmidler, for eksempel lecitin, sobitanmonooleat eller akasia; ikke-vandige vehikler (som kan inkludere spiselige oljer), for eksempel mandelolje, fraksjonert kokosnøttolje, oljeestere, propylenglykol og etylalkohol; eller konserveringsmidler, for eksempel metyl eller propyl p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre. Preparatene kan også inneholde buffersalter, smaksstoffer, fargestoffer og/eller søtningsstoffer (for eksempel mannitol) hvis hensiktsmessig.

Formuleringer egnet for bukkal (sublingual) administrasjon inkluderer lozenger som innbefatter en HM74A modulator i en smaksbase, vanligvis sukrose og akasia eller tragakant, og pastiller som innbefatter HM74A modulatorene i en inert base slik som gelatin og glycerin eller sukrose og akasia.

Formuleringer ifølge oppfinnelsen egnet for parenteral administrasjon innbefatter hensiktsmessig sterile, vandige preparater av en HM74A modulator, hvor formuleringen kan være isotonisk med blodet til tiltenkt mottaker. Disse preparatene kan administreres intravenøst, selv om administrasjon også kan gjøres ved hjelp av subkutan, intramuskulær eller intradermal injeksjon. Slike preparater kan hensiktsmessig fremstilles ved sammenblanding av HM74A modulatorene med vann og gjøre den resulterende løsningen steril og isotonsk med blodet. Injiserbare sammensetninger ifølge oppfinnelsen vil generelt inneholde fra 0,1 til 5 % vekt/vekt av HM75A modulatorene.

Således kan formuleringer ifølge oppfinnelsen egnet for parenteral administrasjon innbefatte en forbindelse ifølge oppfinnelsen som kan formuleres for parenteral administrasjon ved bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon og kan presenteres i enhetsdoseform, for eksempel som ampuller, begre, små voluminfusjoner eller forhåndsfylte sprøyter, eller i multidosebeholdere med et tilsatt konserveringsmiddel. Sammensetningene kan ha slike former som løsninger, suspensjoner eller emulsjoner i vandige eller ikke-vandige vehikler, og kan inneholde formuleringsmidler slik som antioksidanter, buffere, antimikrobielle midler og/eller toksisitetjusterende midler. Alternativt kan den aktive ingrediensen være i pulverform for konstitusjon med en passende vehikkel, for eksempel sterilt pyrogenfritt vann, før anvendelse. Det tørre faste preparatet kan fremstilles ved å fylle et sterilt pulver aseptisk i individuelle sterile beholdere eller ved fylling av en steril løsning aseptisk til hver beholder og frysetørking.

Formuleringer egnet for rektal administrasjon kan presenteres som enhetsdosestikkpiller. Disse kan fremstilles ved sammenblanding av en HM74A modulator med en eller flere vandige faste bærere, for eksempel kakaosmør eller glycerider og deretter forme den resulterende blandingen.

5

Formuleringer egnet for topisk anvendelse til huden kan ha form av en salve, krem, lotion, pasta, gelspray, aerosol eller olje. Bærere som kan anvendes inkluderer vaselin, lanolin, polyetylenglykoler, alkoholer og kombinasjoner av to eller flere derav. HM74A modulatorene er generelt til stede i en konsentrasjon på fra 0,1 til 15 % vekt/vekt av sammensetningen, for eksempel fra 0,5 til 2 %.

10

Ved topisk administrasjon slik det anvendes heri inkluderes administrasjon ved insufflasjon og inhalasjon. Eksempler på forskjellige typer preparat for topisk administrasjon inkluderer salver, kremer, lotioner, pulvere, pessarer, sprayer, aerosoler, kapsler eller beholdere for anvendelse i en inhalerer eller insufflator eller dråper (for eksempel øye- eller nesedråper).

15

Salver og kremer kan for eksempel formuleres med en vandig eller oljebase med tilsetning av passende fortykning og/eller geleringsmidler og/eller løsemidler. Slike baser kan således for eksempel inkludere vann og/eller en olje slik som flytende paraffin eller en vegetabilsk olje slik som arakisolje eller kastorolje eller et løsemiddel som polyetylenglykol. Fortykningsmidler som kan anvendes inkluderer mykt parafin, aluminiumstearat, cetostearylalkohol, polyetylenglykoler, mikrokrySTALLinsk voks og bivoks.

20

Lotioner kan formuleres med en vann- eller oljebase og vil generelt også inneholde ett eller flere emulgeringsmidler, stabiliseringsmidler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler eller fortykningsmidler.

25

Pulvere for ekstern anvendelse kan dannes ved hjelp av en hvilken som helst egnet pulverbase, for eksempel talkum, laktose eller stivelse. Drops kan formuleres med en vandig eller ikke-vandig base som også innbefatter ett eller flere dispergeringsmidler, løselighetsfremmende midler eller suspenderingsmidler.

30

Spraysammensetninger kan for eksempel formuleres som vandige løsninger eller suspensjoner eller som aerosoler levert fra trykksatte beholdere, med anvendelse av et passende drivmiddel, for eksempel diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetra-

35

fluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, 1,1,1,2-tetrafluoretan, karbondioksid eller annen egnet gass.

Kapsler og beholdere for anvendelse i en inhalerer eller insufflator kan, av for eksempel
 5 galtin, formuleres som inneholder en pulverblanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en passende pulverbase slik som laktose eller stivelse.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes i kombinasjon med andre terapeutiske midler, for eksempel i kombinasjon med andre
 10 klasser av dyslipidemilegemidler (for eksempel statiner, fibrater, gallesyrebindingsharpikser og nikotinsyre).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere andre terapeutiske midler, for eksempel i kombinasjon med andre klasser dyslipidemiske
 15 legemidler, for eksempel 3-hydroksy-3-metylglutarylkoenzym A reduktaseinhibitorer (statiner) eller fibrater eller gallesyrebindingsharpikser eller nikotinsyre. Oppfinnelsen tilveiebringes således i et ytterligere aspekt, anvendelsen av en slik kombinasjon ved behandling av sykdommer hvor underaktivering av HM74A receptoren bidrar til sykdommen eller hvor aktivering av receptoren vil være fordelaktig og anvendelsen av
 20 en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for kombinasjonsbehandling av forstyrrelser ved lipidmetabolisme som inkluderer dyslipidemi eller hyperlipoproteinemi slik som diabetisk dyslipidemi og blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom som inkluderer aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes
 25 mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nevrosa eller fedme.

Når forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes i kombinasjon med andre terapeutiske midler kan forbindelsene administreres enten sekvensielt eller simultant ved en hvilken som helst passende rute.

30

Kombinasjoner referert til ovenfor kan hensiktsmessig presenteres for anvendelse i form av en farmasøytisk formulering og således innbefatter farmasøytiske formuleringer som omfatter en kombinasjon som definert ovenfor optimalt sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient et ytterligere aspekt av oppfinnelsen. De individuelle
 35 komponentene av slike kombinasjoner kan administreres enten sekvensielt eller simultant i separate eller kombinerte farmasøytiske formuleringer.

Når kombinert i samme formulering vil det være å forstå at de to komponentene må være stabile og kompatible med hverandre og de andre komponentene i formulering og kan formuleres for administrasjon. Ved separat formulering kan det bli tilveiebrakt i en hvilken som helst passende formulering, hensiktsmessig på en slik måte som er kjent i
 5 litteraturen.

Ved kombinasjon med et andre terapeutisk middel aktivt ovenfor samme sykdom kan dosen av hver komponent være forskjellige fra når forbindelsen anvendes alene. Passende doseringer vil være kjent for fagmannen.

10

Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon som innbefatter en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et annet terapeutisk aktivt middel.

15 Kombinasjonen referert til ovenfor kan hensiktsmessig presenteres for anvendelse i form av en farmasøytisk formulering og således farmasøytiske formuleringer omfattende en kombinasjon som definert ovenfor sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer derav et ytterligere aspekt av oppfinnelsen.

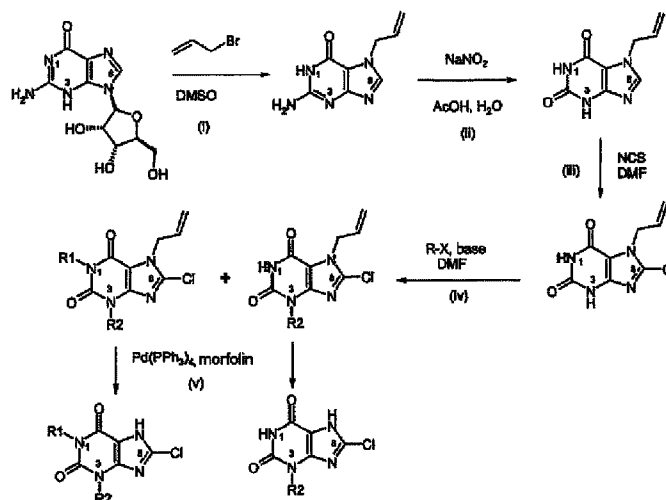
20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har anvendelig virkningsvarighet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og salter derav kan fremstilles ved metodologien beskrevet i det følgende.

25 **Fremgangsmåte A:**

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) hvori R^1 er H eller er det samme som R^2 og R^3 er Cl, innbefatter:

20

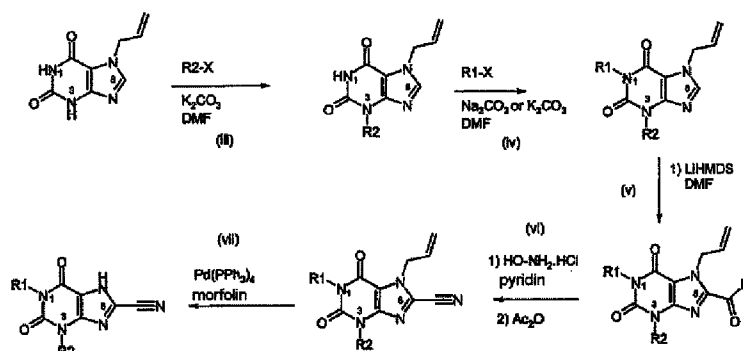


- i) alkylering av guanin med alkylbromid
- ii) diazotering med natriumnitritt fulgt av hydrolyse for å danne xantinet
- iii) klorering
- iv) alkylering ved N3 og/eller dialkylering ved N1 og N3
- v) palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

Fremgangssåte B:

10

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) hvor R^3 er CN som innbefatter trinnene (i) og (ii) av fremgangsmåte A fulgt ved:



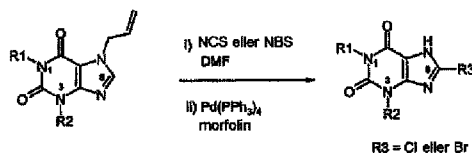
- iii) alkylering ved N3
- iv) alkylering ved N1
- v) dannelselse av aldehyd ved C8 ved litiering med LiHMDS og DMF stopping
- vi) omdannelse av aldehydet til nitrilet
- vii) palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

20

Fremgangsmåte C:

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvor R^3 er Cl eller Br som innbefatter trinn (i) til (iv) i fremgangsmåte B fulgt av:

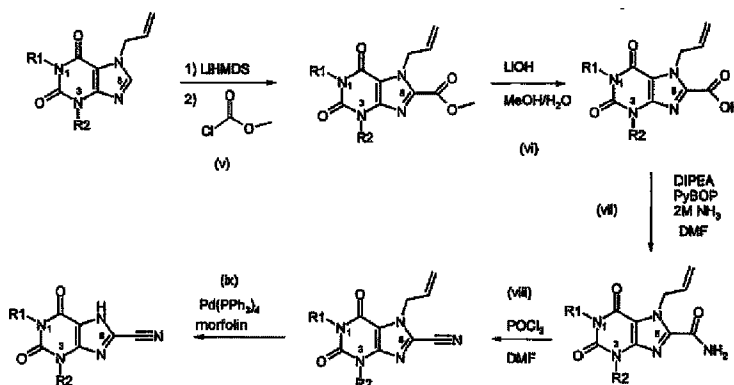
5



- i) halogenering ved C8 ved anvendelse av NCS eller NBS
- ii) palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

10 **Fremgangsmåte D:**

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvori R^3 er CN innbefattende trinnene (i) til (iv) av fremgangsmåte B fulgt av:



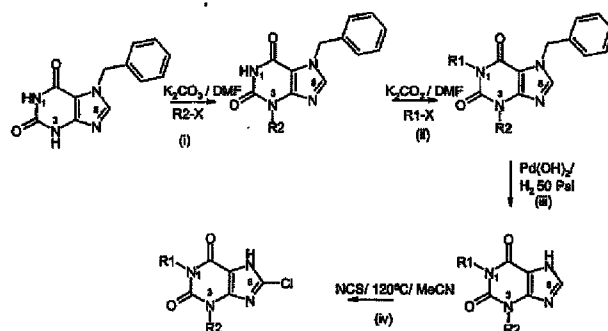
15

- v) dannelse av ester
- vi) hydrolyse av metylesteren
- vii) omdannelse av syren til amidet
- viii) omdanning av amidet til nitrilet
- ix) palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

Fremgangsmåte E:

- 25 En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvori R^3 er Cl innbefatter:

22



i) alkylering ved N3

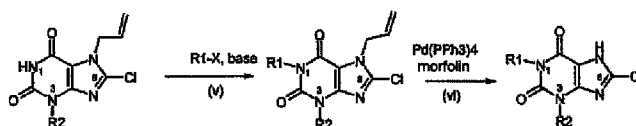
ii) alkylering ved N1

iii) debenzylering

iv) klorering ved C8

Fremgangsmåte F:

- En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvori R^1 er forskjellig fra R^2 og R^3 er Cl som innbefatter trinnene (i) til (iv) i fremgangsmåte A fulgt av:

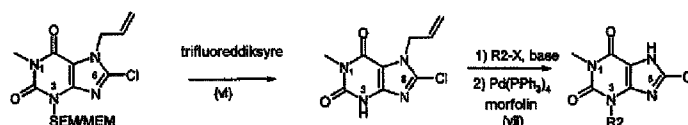


v) alkylering ved N1

vi) palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

Fremgangsmåte G:

- En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvori R^1 er forskjellig fra R^2 og R^3 er Cl som innbefatter trinnene (i) til (v) i fremgangsmåte F (hvor R^2 fra fremgangsmåte F er særlig SEM eller MEM) fulgt av:

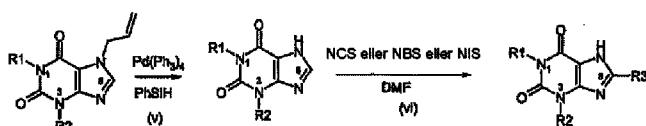


vi) spalting av MEM eller SEM beskyttende gruppe

vii) alkylering av N3 fulgt av palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

Fremgangsmåte H:

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvori R^3 er Cl, Br, I eller F innbefattende trinnene (i) til (iv) i fremgangsmåte B fulgt av:

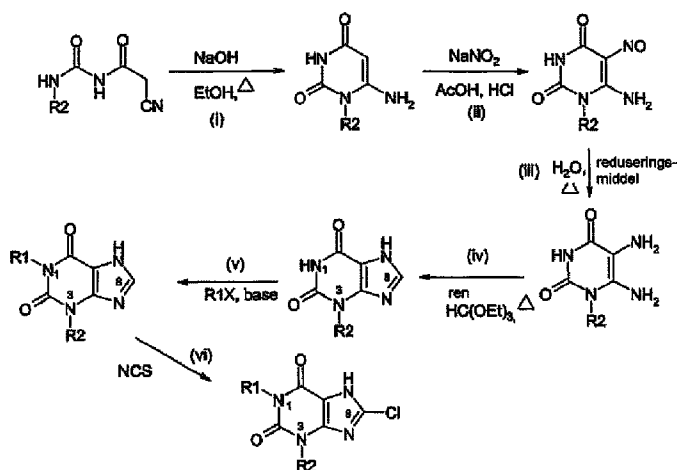


v) palladiumkatalysert fjerning av allylgruppen

vi) halogenering ved C8 ved anvendelse av NCS, NBS eller NIS

Fremgangsmåte I:

En fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) hvori R^1 er H eller alkyl, R^2 er alkyl og R^3 er Cl innbefatter:



i) pyrimidindiondannelse

ii) nitrosering

iii) reduksjon ved anvendelse av $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ eller et tilsvarende reduksjonsmiddel

iv) xantindannelse

v) alkylering ved N1 (eventuell)

vi) halogenering ved C8 ved anvendelse av NCS

hvis ønskelig eller nødvendig kan, som et siste trinn i en hvilken som helst av de ovenfor angitte syntesefremgangsmåter, en resulterende forbindelse av formel (I) omdannes til en farmasøytisk akseptabelt saltform eller vice versa eller omdanne en saltform til en annen farmasøytisk akseptabel saltform.

5

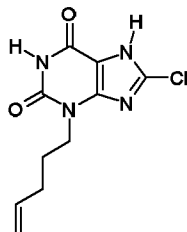
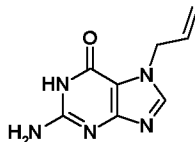
FORKORTELSER

THF	Tetrahydrofuran
Ac	Acetyl
DCM	Diklormetan
DMEM	Dulbeccos modifiserte Eagle medium
HEPES	4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-etansulfonsyre
DMSO	Dimetylsulfoksid
NBS	N-bromsuksinimid
NCS	N-klorsuksinimid
NIS	N-jodsuksinimid
DMF	Dimetylformamid
LiHMDS	Litiumheksametyldisilylamid
DBAD	Dibenzylazodikarboksylat
DIPEA	Diisopropyletylamin
PyBOP	Benzotriazo-1-yloksytripyrrolidinofosfoniumheksafluorfosfat
MEM	Metoksyetyloksymetyl
SEM	2-(trimetylsilyl)etoksymetyl
TFA	Trifluoreddiksyre
RT	romtemperatur
△	varme

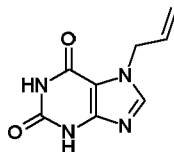
10 De følgende ikke-begrensede eksempler illustrerer oppfinnelsen:

Synteseeksempler**Sammenligningseksempel 1: 8-klor-3-(4-penten-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion**

5

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

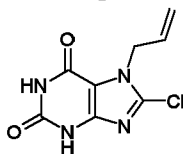
- 10 En blanding av guanosin (20 g, 0,071 mol), allylbromid (14,7 ml, 0,169 mol) og vannfri DMSO (100 ml) ble rørt ved romtemperatur, under nitrogen i 18 timer. Konsentrert HCl (50 ml av 37 %) ble tilsatt i en porsjon og blandingen ble rørt i 45 min. og deretter helt over i MeOH (600 ml). Metanolløsningen ble nøytralisert med 2M NaOH (vandig) løsning og det resulterende hvite precipitatet samlet opp ved filtrering. Det hvite faste
- 15 stoffet ble tørket under vakuum ved 50 °C i 18 timer som ga tittelforbindelsen (16 g uren, 119 %). m/z 192,2 $[MH^+]$.

b) 7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

- 20 En blanding av 2-amino-7-(2-propen-1-yl)-1,7-dihydro-6H-purin-6-one (40 g, 0,209 mol) i AcOH (900 ml) og vann (100 ml) ble varmet opp til 55 °C. Natriumnitritt (57,74 g, 0,837mol) i vann (100 ml) ble tilsatt dråpevis. Forsiktig; toksisk damp. Etter fullstendig tilsetning (ca. 25 min.) ble reaksjonsblandingens tillatt å avkjøles til omgivelsestemperatur og deretter konsentrert til ca. 1/3 av det opprinnelige volumet.
- 25 Vann (500 ml) ble tilsatt og det resulterende precipitatet samlet opp ved filtrering. Resten ble vasket med vann og deretter tørket ved 50 °C over P₂O₅ og under vakuum i 2 timer som ga tittelforbindelsen (17,20 g). Vannfraksjonen ble konsentrert og vann tilsatt

(100 ml). Igjen ble det resulterende faste stoffet filtrert og tørket. Dette ga mer av tittelforbindelsen (2,31 g). Kombinert produkt (19,52 g, 49 %). m/z 193,2[MH⁺].

c) 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

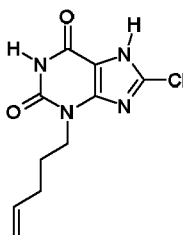


5

Til en løsning av 7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (10,52 g, 54,7 mmol) i vannfri DMF (60 ml) ble det tilsatt NCS (8,04 g, 60,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt under nitrogen ved 20 °C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* som ga en ravgulfarget olje. MeOH ble tilsatt og blandingen ble stående i 18 timer. Den resulterende resten ble filtrert og tørket under vakuum som ga tittelforbindelsen (7,69 g, 62 %). m/z 227,2[MH⁺].

10

d) 8-klor-3-(4-penten-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



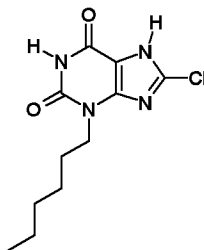
15

8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,10 g, 0,44 mmol) ble løst i DMF (1,5 ml) inneholdende natriumkarbonat (0,12 g, 0,49 mmol) og 5-brompenten (0,07 g, 0,49 mmol) og blandingen rørt i 18 timer. Etter fullstendig alkylering ble morfolin (0,5 ml) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,08 g, 0,07 mmol) tilsatt og omrøring fortsatte i 3,5. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (10 ml) og vasket sekvensielt med 2N saltsyre (2 x 5ml) og saltvann (3 x 5 ml) og den organiske fraksjonen ble isolert, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble suspendert i metanol (2 ml) og rensset på en aminopropyl SPE (5 g) eluert med metanol først og deretter 5 % eddiksyre i metanol for å eluere tittelforbindelsen som ble isolert som et hvitt faststoff etter konsentrering (0,039 g, 35 %).

25

NMR; (400MHz, d⁶-DMSO) 1,75 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 7Hz), 4,95 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 11,1 (br s, 1H), et utbyttbart proton ikke observert til δ_H 13; m/z 255[MH⁺].

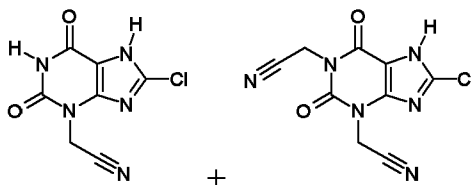
30

Eksempel 2: 8-klor-3-heksyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 1 ved anvendelse av heksyljodid, som ga
5 tittelforbindelsen.

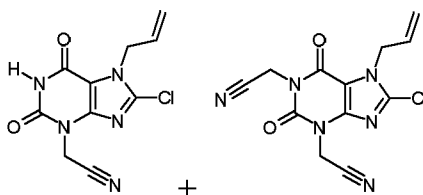
NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0,85 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1,25 (br s, 6H), 1,6 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 11,2 (br, s, 1H), et utbyttbart proton ikke observert til δ_H 13; m/z 271 $[MH^+]$.

10

Sammenligningseksempler 3 og 4: (8-klor-2,6-diokso-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)acetonitril og 2,2'-(8-klor-2,6-diokso-6,7-dihydro-1H-purin-1,3(2H)-diyl)diacetonitril

15

a) [8-klor-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl]acetonitril og
2,2'-[8-klor-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-1,3(2H)-
diyl]diacetonitril



20 En løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (0,445 g, 2,0 mmol) i DMF (8 ml) ble behandlet med natriumkarbonat (0,18 g, 1,7 mmol) og bromacetonitril (0,1 ml, 1,4 mmol). Den rørte blandingen ble varmet opp til 70 °C i 3 timer og deretter avkjølt til 50 °C og behandlet med ytterligere bromacetonitril (0,06 ml, 0,8 mmol). Blandingen ble holdt ved 50 °C i ytterligere 2 timer og deretter avkjølt til
25 omgivelsestemperatur og fordampet til tørrhet. Resten ble behandlet med 1M vandig saltsyre (20 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De organiske fraksjoner ble

kombinert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet. Resten ble løst i diklormetan (2 ml), og etter 20 min., resulterte dette i et precipitert faststoff (ikke-reagert 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion ble filtrert av og vasket med ytterligere diklormetan). Filtratet ble konsentrert *i vakuum* og flashkromatografert ved anvendelse av etylacetat/cycloheksan som eluent i en gradienteluering fra 1:3 til 4:1. Dette ga to tittelforbindelser:

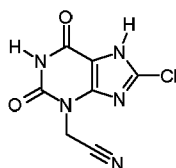
[8-klor-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-3*H*-purin-3-yl]acetonitril

Hvitt faststoff (0,084 g, 16 %); m/z 266 [MH^+].

10 2,2'-[8-klor-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-6,7-dihydro-1*H*-purin-1,3(2*H*)-diyl]diacetonitril

Hvitt faststoff (0,195 g, 32 %); m/z 305 [MH^+].

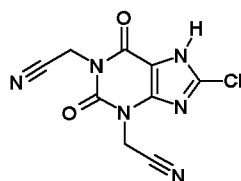
15 b) (8-klor-2,6-diokso-1,2,6,7-tetrahydro-3*H*-purin-3-yl)acetonitril



En løsning av [8-klor-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro-3*H*-purin-3-yl]acetonitril (0,084 g, 0,32 mmol) i THF (5 ml) ble avgasset ved suksessivt anvendelse av vakuum og nitrogentrykk på reaksjonsblandingen. Løsningen ble deretter behandlet med morfolin (0,3 ml, 3,4 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,03 g, 0,03 mmol). Etter 2 timer ble blandingen behandlet med 2M vandig saltsyre (3 ml) og kloroform (5 ml). Blandingen ble separert og den organiske fasen fordampet. Produktet ble rensert fra resten ved anvendelse av masserettet HPLC, som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,018 g, 25 %).

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 4,95 (s, 2H), 11,49 (s, 1H), 14,63 (br, s, 1H); m/z 226 [MH^+].

30 c) 2,2'-(8-klor-2,6-diokso-6,7-dihydro-1*H*-purin-1,3(2*H*)-diyl)diacetonitril

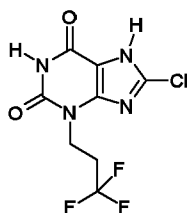


Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 2,2'-[8-klor-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-6,7-dihydro-1*H*-purin-1,3(2*H*)-diyl]diacetonitril ved anvendelse av betingelser beskrevet for syntese av (8-klor-2,6-diokso-1,2,6,7-tetrahydro-3*H*-purin-3-yl)acetonitril.

- 5 Dette ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff 0,06 g (4 %).

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 4,88 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), NH ikke observert til δ_H 14; m/z 282 $[MNH_4^+]$.

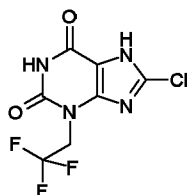
10 **Sammenligningseksempel 5: 8-klor-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion**



- 15 Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 3 ved anvendelse av 3-brom-1,1,1-trifluorpropan som alkyleringsmiddel som ga tittelforbindelsen.

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 2,64-2,76 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,30 (s, 1H), 14,46 (br, s, 1H); m/z 283 $[MH^+]$.

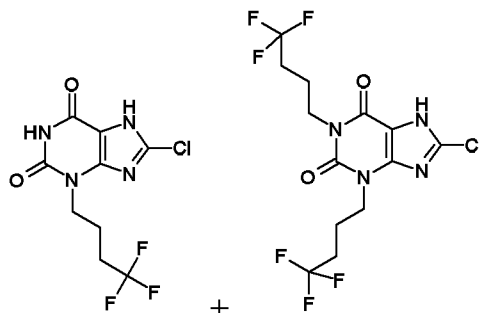
20 **Sammenligningseksempel 6: 8-klor-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion**



- 25 Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 3 ved anvendelse av 2-brom-1,1,1-trifluoetan som alkyleringsmiddel og natriumbikarbonat som base som gir tittelforbindelsen.

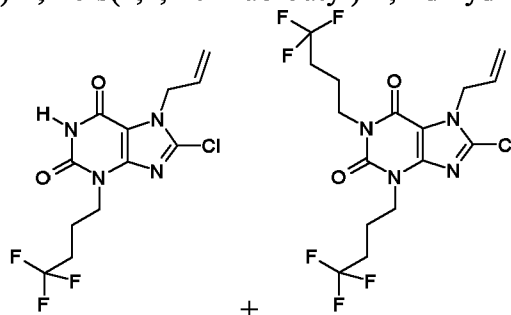
δ_H (400MHz, d^4 -MeOD) 4,68 (q, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$); m/z 267,1 $[M-H]^-$.

Sammenligningseksempler 7 og 8: 8-klor-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion og 8-klor-1,3-bis(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



5

a) 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion og 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-1,3-bis(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

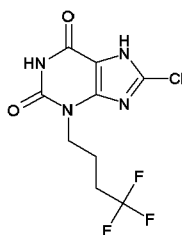


8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (1,5 g, 6,64 mmol),
 10 natriumkarbonat (844 mg, 7,9 mmol) og 4-brom-1,1,1-trifluorbutan (1,39 g, 7,3 mmol)
 ble rørt i dimetylformamid (25 ml, tørr) i syv dager. Reaksjonsblandingen ble fordelt
 mellom etylacetat og vann. Den organiske fase ble separert og vasket med saltsyre (2N),
 saltvann, tørket (MgSO₄) og deretter fordampet som tørrhet. Det urene produktet ble
 trituret med eter og det faste stoffet samlet opp ved filtrering som ga 8-klor-7-(2-
 15 propen-1-yl)-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion som et hvitt faststoff
 (1,23 g, 57 %). m/z 337 [MH⁺].

Det reduserte filtratet ble kromatografert på silika, SPE kolonne (20 g). Eluering med
 cycloheksan:etylacetat (10:1 til 2:1) ga 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-1,3-bis(4,4,4-
 20 trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion som en sirup (480 mg, 16 %).
 m/z 447 [MH⁺].

b) 8-klor-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

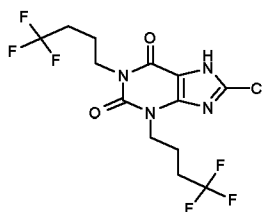
31



8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (84 mg, 0,25 mmol) og morfolin (220 μ l, 2,5 mmol) ble avgasset med nitrogen i tetrahydrofuran (3 ml) og deretter ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (29 mg, 0,025 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen rørt ved romtemperatur over natten. Det hvite precipitatet ble samlet opp ved filtrering og vasket med tetrahydrofuran og eter som ga morfolinsaltet av tittelforbindelsen (59 mg). Dette ble behandlet med 2N HCl og metanol og løse- midlene fordampet som tørrhet før gjenopløsning i DMSO/MeOH og rensing ved preparativ HPLC ved anvendelse av en 10 til 40 % gradient, som ga tittelforbindelsen (11 mg, 14,9 %).

NMR δ_H (400MHz, d^4 -MeOD) 1,92-2,03 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$); m/z 297 [MH^+].

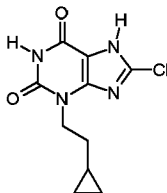
c) 8-klor-1,3-bis(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



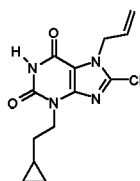
8-klor-7-(2-propen-1-yl)-1,3-bis(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (478 mg, 1,1 mmol) og morfolin (937 μ l, 11 mmol) ble avgasset med nitrogen i tetrahydrofuran (10 ml) og deretter ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (123 mg, 0,11 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom diklormetan og saltsyre 2N. Den organiske fasen ble separert og redusert som ga det urene produktet. Dette ble rensed ved aminopropyl SPE (5 g) fulgt av rekrystallisasjon fra acetonitril som ga tittelforbindelsen (75,5 mg, 16,9 %).

NMR. δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,96-2,13 (m, 4H), 2,15-2,29 (m, 4H), 4,15-4,23 (m, 4H), 12,94 (br, s, 1H); m/z 407 [MH^+].

Sammenligningseksempel 9: 8-klor-3-(2-cyklopropyletyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



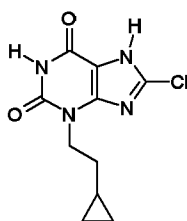
- 5 a) 8-klor-3-(2-cyklopropyletyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (1,5 g, 6,64 mmol),
natriumkarbonat (844 mg, 7,9 mmol) og 2-cyklopropyletylmetansulfonat (1,19 g, 7,3
10 mmol) ble rørt i dimetylformamid (25 ml, tørr) i to dager ved 80 °C. Reaksjons-
blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fasen ble separert og
vasket med saltsyre (2N), saltvann, tørket (MgSO₄) og deretter fordampet til tørrhet.
Det urene produktet ble triturerert med eter og det faste stoffet samlet opp ved filtrering
som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,96 g, 49 %). m/z 295 [MH⁺].

15

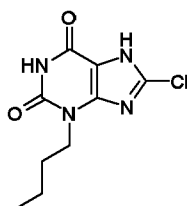
- b) 8-klor-3-(2-cyklopropyletyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



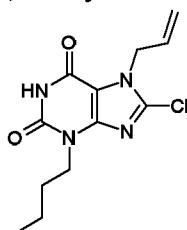
8-klor-3-(2-cyklopropyletyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (74 mg,
20 0,25 mmol) og morfolin (220 ul, 2,5 mmol) ble avgasset med nitrogen i tetrahydrofuran
(3 ml) og deretter ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (29 mg, 0,025 mmol) tilsatt og
reaksjonsblandingen rørt ved romtemperatur over natten. Det hvite precipitatet ble
samlet opp ved filtrering og vasket med tetrahydrofuran og eter som ga morfolinsaltet
av tittelforbindelsen (52 mg). Dette ble behandlet med 2N HCl og metanol og
25 løsemidlene fordampet til tørrhet før gjenoppløsning i DMSO/MeOH og rensing ved
preparativ HPLC ved anvendelse av en 10 til 40 % gradient som ga tittelforbindelsen
(22 mg, 34,6 %).

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

5 **Eksempel 10: 3-butyl-8-klor-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion**



a) 3-butyl-8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



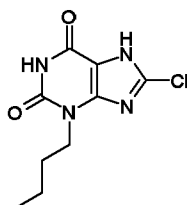
10

Til en løsning av 3-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (3,34 g, 13,4 mmol) i vannfri DMF (19 ml) ble det tilsatt NCS (1,97 g, 14,8 mmol) og blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 22 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* som ga et gult faststoff som ble filtrert og vasket med metanol. Filtratet ble konsentrert og fremgangsmåten gjentatt. Etter den siste vaskingen ble filtratet rensert ved SPE (Si, 20 g) beholder eluert med 1:1; EtOAc:cykloheksan. De kombinerte faste stoffene ble tørket under vakuum som ga tittelforbindelsen (2,42 g, 64 %); m/z 283,3[MH^+].

15

b) 3-butyl-8-klor-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

20



En løsning av 3-butyl-8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (100 mg, 0,35 mmol) i vannfri THF (4 ml) og vannfri DMSO (0,4 ml) ble behandlet med $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0,053 mmol). Blandingen ble avgasset under forsiktig vakuum, morfolin (308 μ l, 3,5 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 4 timer. Den gule løsningen ble fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc.

25

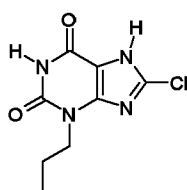
Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert. Resten ble tatt opp i MeOH og passert gjennom en aminopropyl SPE (5 g), eluert med MeOH fulgt av 5 % AcOH/MeOH. Produktfraksjonene ble kombinert og konsentrert i *vakuum* som ga tittelforbindelsen som et offwhite faststoff (30 mg, 35 %).

5

NMR; δ_{H} (400MHz, d^6 -DMSO) 0,89 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,17 (s, 1H), 14,37 (br, s, 1H); m/z 243,3 $[\text{MH}^+]$.

Sammenligningseksempel 11: 8-klor-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

10



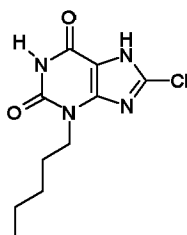
3-propyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (J.Med.Chem, 1993, 36 (10), 1380-6) (0,3 g, 1,5 mmol) og N-klorosuksinimid (0,21 g, 1,5 mmol) ble løst i DMF (5 ml) og løsningen rørt i 5 timer. Løsningen ble konsentrert de faste restene vasket med metanol og filtrert som ga produktet som et hvitt faststoff (0,148 g, 42 %).

15

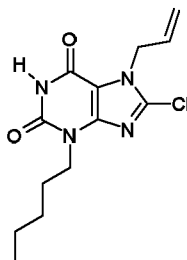
NMR; δ_{H} (400MHz, d^6 -DMSO) 0,85 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1,65 (m, 2H), 3,8 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,2 (s, 1H), en utbyttbar ikke observert til δ_{H} 13; m/z 229 $[\text{MH}^+]$.

20

Eksempel 12: 8-klor-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



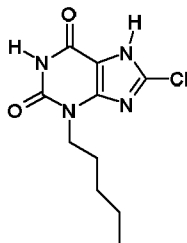
a) 8-klor-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (100 mg, 0,44 mmol) i vannfri DMF (3 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (0,051 g, 0,484 mmol).

Etter 10 min. røring ved romtemperatur ble pentyljodid (0,063 ml, 0,484 mmol) tilsatt og røring fortsatt under nitrogen ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (25 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄) filtrert og fordampet. Rensing ved SPE (Si, 5 g) eluert med 4:1 EtOAc/cykloheksan ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (96 mg, 74 %); *m/z* 297,2[MH⁺].

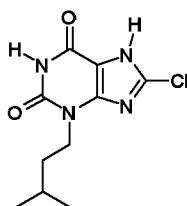
b) 8-klor-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



En kolbe som inneholder tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (0) (56 mg, 0,049 mmol) ble overstrømmet med nitrogen, før en løsning av 8-klor-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (96 mg, 0,323 mmol) i vannfri THF (1,5 ml) ble tilsatt, fulgt av DMSO (0,1 ml) og morfolin (0,28 ml, 0,049 mmol). Den resulterende blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble løst i EtOAc (25 ml) og vasket med 2M HCl vandig (25 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet under redusert trykk. Rensing ved aminopropyl SPE (2 g) tilsetning og vasking med metanol og deretter eluering av produktet med 5 % eddiksyre i metanol. Fordamping av fraksjoner som inneholder produktet ga tittel-forbindelsen som et hvitt faststoff (27 mg, 33 %).

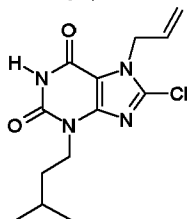
NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0,85 (t, 3H, *J* = 7Hz), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,57-1,67 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, *J* = 7Hz), 11,19 (s, 1H), 14,38 (br, s, 1H); *m/z* 257,2[MH⁺].

Eksempel 13: 8-klor-3-(3-metylbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



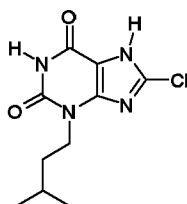
36

a) 8-klor-3-(3-metylbutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



En løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (1,5 g, 6,6 mmol) i DMF (40 ml) ble behandlet med natriumkarbonat (0,9 g, 8,5 mmol) og 1-brom-3-metylbutan (1,04 g, 6,9 mmol). Den rørte blandingen ble varmet opp til 50 °C i 18 timer og deretter avkjølt og fordampet til tørrhet. Resten ble behandlet med vann (60 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 80 ml). De organiske fraksjoner ble kombinert, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og fordampet. Resten ble trituret med en blanding av dietyler og cykloheksan som ga produktet som et hvitt faststoff som ble filtrert fra og tørket. Dette ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff m/z 297[MH⁺].

b) 8-klor-3-(3-metylbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



En løsning av 8-klor-3-(3-metylbutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,074 g, 0,25 mmol) i THF (2 ml) ble behandlet med morfolin (0,035 ml, 4,0 mmol) og blandingen avgasset ved gjentatt alternerende anvendelse av vakuum og nitrogen på reaksjonskaret. Blanding ble deretter behandlet med en løsning av tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,03 g, 0,026 mmol) i avgasset THF (0,5 ml). Etter 2 timer ble blandingen behandlet med 2M vandig saltsyre (2 ml) og dietyler (3 ml). Det precipiterte produktet ble filtrert fra, vasket med dietyler og tørket. Dette ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,036 g, 56 %).

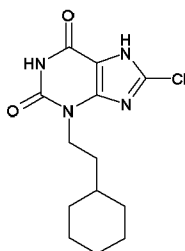
NMR δ_H (400 MHz, d⁶-DMSO); 0,91(d, 6H, J = 6,3 Hz), 1,47-1,62 (m, 3H), 3,87(t, 2H, J = 7,5 Hz), 11,19 (br, s, 1H), 14,38 (br, s, 1H); m/z 257, 259[MH⁺].

Sammenligningseksempel 14: 4-(8-klor-2,6-diokso-1,2,6,7-tetrahydro-3*H*-purin-3-yl)butannitril

Fremstilt som eksempel 13 ved anvendelse av 4-brombutyronitril som alkyleringsmiddel.

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO); 1,89-2,00 (m, 2H), 2,55(t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,95 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 11,25(br, s, 1H), 14,40(br, s, 1H); m/z 254 [MH^+].

Sammenligningseksempel 15: 8-klor-3-(2-cykloheksyletyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



10

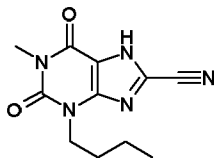
8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (100 mg, 0,442 mmol) ble rørt med natriumkarbonat (52 mg, 0,486 mmol) i tørr DMF (3 ml) i 30 min. Cykloheksyletylbromid (93 mg, 0,486 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved 37-40 °C under nitrogen i 65 timer, fulgt av oppvarming til 90 °C i 18 timer. Etter avkjøling ble løsningen avgasset ved evakuering og introduksjon av nitrogen flere ganger, og tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(0) (76 mg, 0,066 mmol) og morfolin (0,385 ml, 4,42 mmol) ble tilsatt og blandingen rørt i 18 timer. En ytterligere mengde av tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(0) (50 mg, 0,043 mmol) og morfolin (0,2 ml) ble tilsatt og omrøring fortsatt i ytterligere 1 time. Etylacetat og 2M vandig HCl ble tilsatt (ca. 10 ml hver) og det organiske sjiktet separert, vasket med saltvann og fordampet. Resten ble løst i THF og tilsatt til en 5 g aminopropyl SPE beholder. Beholderen ble vasket med THF fulgt av MeOH, og det sure produktet eluert med AcOH i MeOH (5 %, hevet til 10 %). Produktet således oppnådd ble ytterligere rensset ved autoprep HPLC som ga tittelforbindelsen, 5,5 mg, 3 %.

25

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0,80-0,95 (m, 2H), 1,05-1,35 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 3,86 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 11,07 (s, 1H), en utbyttbar ikke observert, m/z 297 (MH^+).

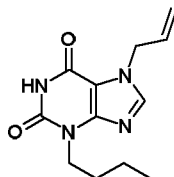
30

Sammenligningseksempel 16: 3-butyl-1-metyl-2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-karbonitril



5

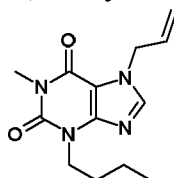
a) 3-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



En rørt løsning av 7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (10 g, 52 mmol) i vannfri DMF (100 ml) ble behandlet med K_2CO_3 (7,91 g, 57,2 mmol) og etter 10 min.,
 10 BuI (6,51 ml, 57,2 mmol). Etter omsetning i 2 dager ble reaksjonsblandingen fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert *i vakuum* som ga et offwhite faststoff. Dette ble vasket med varm cykloheksan og tørket under vakuum som ga tittelforbindelsen (8,87 g, 68 %); m/z 249,3 $[MH^+]$.

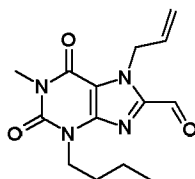
15

b) 3-butyl-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



En rørt løsning av 3-butyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (1,0 g, 4,03 mmol) i vannfri DMF (10 ml) ble behandlet med Na_2CO_3 (470 mg, 4,43 mmol) fulgt av metyljodid (275 μ l, 4,43 mmol). Blandingen ble varmet opp til 35 °C i 17 timer. K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol) og metyljodid (275 μ l, 4,43 mmol) ble tilsatt og blandingen ble deretter rørt ved 50 °C i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og deretter fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige ekstrahert ytterligere en gang med EtOAc. De kombinerte ekstraktene
 25 ble vasket med saltvann, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert som ga en gul/brun olje (1,24 g). Produktet ble rensert ved silika SPE (10 g), eluert med EtOAc/cykloheksan-blandinger. Produktfraksjoner ble kombinert og konsentrert som ga tittelforbindelsen som et svakt gult faststoff (1,11 g, kvant.); m/z 263,3 $[MH^+]$.

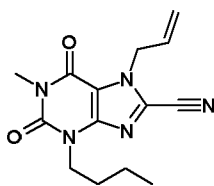
c) 3-butyl-1-metyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbaldehyd



En forhåndstørket kolbe ble tilsatt med 3-butyl-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-
 5 1*H*-purin-2,6-dion (300 mg, 1,14 mmol) og vannfri THF (6 ml), avkjølt til -75 °C under nitrogen, deretter behandlet med LiHMDS (1,37 ml av en 1,0M løsning i THF). Den resulterende løsningen ble varmet opp til -60 °C i løpet av 1,5 timer før tilsetning av vannfri DMF (177 ul, 2,29 mmol). Løsningen ble varmet opp til -10 °C i løpet av 3 timer og deretter ble reaksjonen stoppet med mettet NH₄Cl (vandig) løsning.
 10 Blandingen ble fordelt mellom 1M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert som ga en brun olje (350 mg). Produktet ble rensert ved SPE (Si, 10 g) eluert med EtOAc/cykloheksanblandinger som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (131 mg, 39 %).

15 NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0,91 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,02 (t, 2H, J = 7,5Hz), 5,03 (dd, 1H, J = 17 og 1Hz), 5,17 (dd, 1H, J = 10 og 1Hz), 5,31 (app, d, 2H, J = 5,5Hz), 5,98-6,09 (m, 1H), 9,88 (s, 1H).

d) 3-butyl-1-metyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril

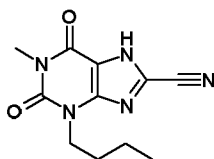


En løsning av 3-butyl-1-metyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbaldehyd i vannfri pyridin (5 ml) ble behandlet med hydroksylaminhydroklorid (63 mg, 0,91 mmol) og blandingen ble varmet opp til 50 °C i 1 time.
 25 Blandingen ble avkjølt, konsentrert og behandlet med eddiksyreanhydrid (5 ml) og deretter varmet opp til 100 °C i 2,5 timer og 125 °C i 45 min. Igjen ble blandingen avkjølt og fordelt mellom vann og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert som ga tittelforbindelsen som en gul rest (230 mg uren, 114 %); m/z 288,3[MH⁺].

30

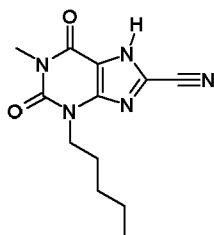
e) 3-butyl-1-metyl-2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril

40

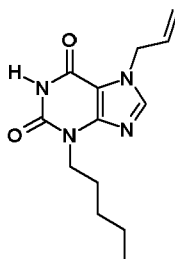


- En løsning av 3-butyl-1-metyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril (230 mg, 0,80 mmol) i vannfri THF (5 ml) og vannfri DMSO (0,5 ml) ble behandlet med Pd(PPh₃)₄ (185 mg, 0,16 mmol). Blandingen ble avgasset under forsiktig vakuum, morfolin (698 ul) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 timer. Den gule løsningen ble fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble tatt opp i MeOH og passert ned en aminopropyl SPE (5 g), eluert med MeOH fulgt av 5 % AcOH og deretter 10 %, 20 % og 30 % AcOH/MeOH blandinger. Produktfraksjoner ble kombinert og konsentrert som ga et blekt gult faststoff (116 mg). Dette ble vasket med MeOH og tittelforbindelsen, et hvitt faststoff, ble samlet opp ved filtrering og tørket under vakuum (55 mg, 28 %).
- NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0,90 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,96 (t, 2H, J = 7Hz), NH ikke observert til δ_H 15; m/z 248,2[MH⁺].

Sammenligningseksempel 17: 1-metyl-2,6-diokso-3-pentyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril



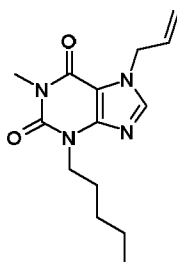
a) 3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



25

7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,61 g, 3,2 mmol), natriumkarbonat (0,60 g, 5,7 mmol) og pentyljodid (0,64 g, 3,2 mmol) ble rørt i DMF (5 ml) ved 50°C i 18 timer. Løsningen ble avkjølt, separert mellom etylacetat og saltvann og en de organiske fraksjoner isolert, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Kromatografi over silika (gradienteluering diklormetan til 5:1 diklormetan/etylacetat) ga tittelforbindelsen som et
5 blekt gult faststoff (0,47 g, 56 %). m/z 263[MH⁺].

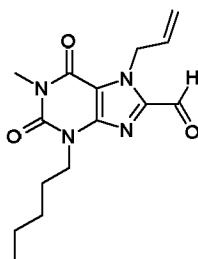
b) 1-metyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



10

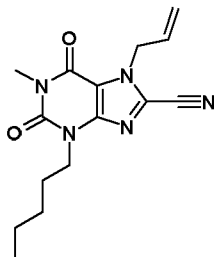
3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,20 g, 0,76 mmol), kaliumkarbonat (0,4 g, 2,9 mmol) og metyljodid (0,5 ml, 4,9 mmol) ble rørt og varmet opp til 50 °C i DMF (5 ml) i 3 timer. Løsningen ble avkjølt og separert mellom etylacetat og saltvann. De organiske fraksjonene ble isolert, tørket (MgSO₄) og
15 konsentrert som ga tittelforbindelsen (0,21 g, 100 %). m/z 277[MH⁺].

c) 1-metyl-2,6-diokso-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbaldehyd



20 Til 1-metyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (1,05 g, 3,6 mmol) i THF (15 ml) ved -78 °C ble det tilsatt LiHMDS (4 ml, 1M i heksan, 4 mmol) i løpet av 10 min. og løsningen rørt i 0,5 timer. DMF (0,5 ml) ble tilsatt og løsningen rørt ved -78°C i ytterligere 0,5 timer og deretter varmet opp til omgivelsestemperatur med kjølebad i løpet av 2 timer. Reaksjonen ble stoppet med 2N saltsyre (3 ml) og fordelt
25 mellom etylacetat og saltvann. De organiske fraksjonene ble isolert, tørket og konsentrert. Det urene produktet ble kromatografert over silika (gradienteluering diklormetan til 5:1 diklormetan/etylacetat) som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,35 g, 30 %). m/z 305[MH⁺].

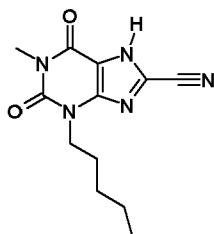
d) 1-metyl-2,6-diokso-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril



5 1-metyl-2,6-diokso-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbaldehyd (0,18 g, 0,6 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (0,053 g, 0,76 mmol) ble varmet opp til 50 °C i pyridin (5 ml) i 1 time og deretter avkjølt til omgivelses-temperatur. Eddiksyreanhydrid (0,08 g, 0,78 mmol) ble tilsatt og løsningen rørt i 18 timer. Løsningen ble konsentrert som ga acetatet og løst opp i eddiksyreanhydrid (3 ml)
 10 og varmet opp til 130 °C i 3 timer, avkjølt og konsentrert som ga det urene produktet. Kromatografi over silika (eluert med diklormetan) ga tittelforbindelsen som en klar olje (0,17 g, 95 %). m/z 302[MH^+].

e) 1-metyl-2,6-diokso-3-pentyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril

15

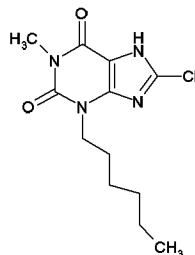


1-metyl-2,6-diokso-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril (0,17 g, 0,56 mmol) og morfolin (0,6 ml, 6,7 mmol) ble løst i THF (5 ml) inneholdende DMSO (0,5 ml). Kolben inneholdende løsningen ble plassert under
 20 vakuum og luften erstattet med nitrogen (x 3). Tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,13 g, 0,11 mmol) ble tilsatt og løsningen rørt i 2,5 timer. Løsningen ble separert mellom etylacetat (20 ml) og 2N saltsyre (10 ml) og de organiske fraksjonene isolert og vasket med saltvann (3 x 10 ml). De organiske fraksjonene ble vasket med 2N natriumhydroksidløsning (2 x 10 ml) og vannfasen surgjort med 2N saltsyre og ekstrahert med
 25 etylacetat (2 x 10 ml). De organiske fraksjonene ble isolert, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert som ga tittelforbindelsen (0,026 g, 18 %).

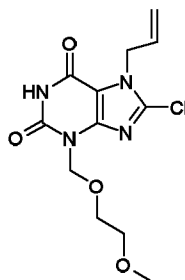
NMR; δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 0,92 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1,32-1,43 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,15 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 14,35 (br, s, 1H); m/z 262 $[MH^+]$.

Eksempel 18: 8-klor-3-heksyl-1-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

5



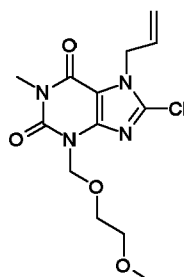
a) 8-klor-3-({[2-(metyloksy)etyl]oksy}metyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



- 10 Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (6 g, 26,5 mmol) i vannfri DMF (30 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (3,09 g, 29,15 mmol). Etter 10 min. røring ved romtemperatur ble metoksyetoksymetylklorid (3,03 ml, 26,5 mmol) tilsatt og røring fortsatte under nitrogen ved romtemperatur i 66 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og resten løst i EtOAc (100 ml) og
- 15 vasket med saltvann (100 ml), og det vandige ekstraktet ekstrahert med DCM (100 ml) og de organiske ekstraktene tørket ($MgSO_4$), kombinert og konsentrert *i vakuum*. Resten ble trituret med EtOAc og det faste stoffet filtrert fra. Konsentrering av filtratet ga en lys brun olje som ble absorbert på silika og renset ved SPE (Si, 50 g) eluert med en gradient av 1:1 EtOAc/cykloheksan-EtOAc som ga tittelforbindelsen som et hvitt
- 20 faststoff (2 g, 24 %), m/z 315,2 $[MH^+]$.

b) 8-klor-1-metyl-3-({[2-(metyloksy)etyl]oksy}metyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

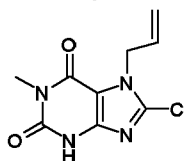
44



Til en løsning av 8-klor-3-((2-(metyloksy)etyl]oksy} metyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (2 g, 6,37 mmol) i vannfri DMF (15 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (0,743 g, 7 mmol). Etter 10 min. røring ved romtemperatur ble metyljodid (0,44 ml, 7 mmol) tilsatt og røring fortsatt under nitrogen ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og resten løst i EtOAc (100 ml) og vasket med saltvann (100 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet som ga tittelforbindelsen som en gyldenbrun olje (85 % ren) (2,98 g, kvant.), m/z 329,2[MH⁺].

10

c) 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



Til en løsning av 8-klor-1-metyl-3-((2-(metyloksy)etyl]oksy} metyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (2,9 g, 6,37 mmol) i dioksan (20 ml) og vann (20 ml) ble det tilsatt 5M HCl (20 ml). Den resulterende blandingen ble varmet opp til 100 °C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert *i vakuum*, resten ble løst i EtOAc (100 ml) og vasket med vann. Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Rensing ved SPE (Si, 20 g) eluert med 2:3 EtOAc/cykloheksan ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,04 g, 68 %). m/z 241,1[MH⁺].

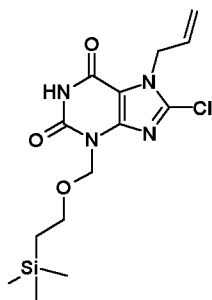
20

Alternativt kan 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion fremstilles med SEM beskyttelse.

a) 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etyl]oksy} metyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

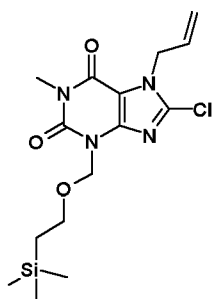
25

45



Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (5 g, 22,1 mmol) i DMF (80 ml) ble det tilsatt 2-2-(trimetylsilyl)etoksymetylklorid (4,3 ml, 24,2 mmol) og natriumkarbonat (2,6 g, 24,2 mmol). Etter røring over natten ved
 5 romtemperatur ble ytterligere 2-2-(trimetylsilyl)etoksymetylklorid (4,3 ml, 24,2 mmol) og natriumkarbonat (1,3 g, 12,1 mmol) tilsatt og omrøring fortsatt i 2 timer. Reaksjonsblanding ble deretter fordelt mellom 5 % LiCl (vandig) og etylacetat. Det organiske ekstraktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Rensing ved BiotageTM kromatografi ved anvendelse av en silikabeholder eluert med 1:4-1:2
 10 etylacetat/cykloheksan ga tittelforbindelsen (3,14 g, 40 %); *m/z* 374,2[MNH₄⁺].

b) 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3-({[2-(trimetylsilyl)etyl]oksy}metyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



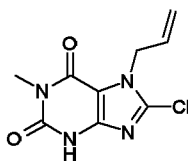
15

Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-({[2-(trimetylsilyl)etyl]oksy}metyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (3,14 g, 8,82 mmol) i DMF (50 ml) ble det tilsatt metyljodid (0,659 ml, 10,58 mmol) og cesiumkarbonat (3,45 g, 10,58 mmol) og reaksjonsblanding rørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble fordelt
 20 mellom vann og etylacetat. Det organiske ekstraktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert som ga tittelforbindelsen, 2,99 g (92 %); *m/z* 388 [MNH₄⁺].

c) 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

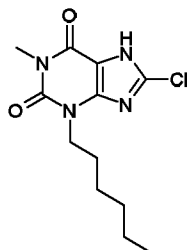
25

46



Til en løsning av 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3-({[2-(trimetylsilyl)etyl]oksy}-metyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (2,99 g, 8,08 mmol) i DCM (20 ml) ble det tilsatt TFA (10 ml) og reaksjonsblandingen rørt i 2,5 timer ved romtemperatur. Reaksjons-
 5 blandingen ble deretter konsentrert og resten behandlet med ytterligere DCM og fordampet en ytterligere gang. Rensing ved SPE (Si) eluert med 1:9-4:1 etylacetat/cykloheksan ga urent produkt (1,31 g), som ble løst i metanol (20 ml) og behandlet med mettet kaliumkarbonat (vandig) (20 ml). Etter røring over natten ble blandingen fordelt mellom vann inneholdende 2M HCl (1 ml) og etylacetat. Det
 10 organiske ekstraktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert som ga tittelforbindelsen, 0,87 g (45 %); m/z 241,1 [MH⁺].

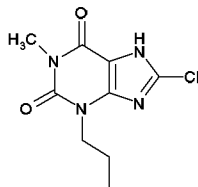
d) 8-klor-3-heksyl-1-metyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



15 Til en løsning av 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (100 mg, 0,42 mmol) i vannfri DMF (3 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (58 mg, 0,54 mmol) og etter 10 min. røring ble heksyljodid (0,08 ml, 0,54 mmol) tilsatt og reaksjons-
 blandingen rørt ved romtemperatur under nitrogen i 90 timer. Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063
 20 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonskaret evakuert og overstrømmet med nitrogen (x 3), morfolin (0,37 ml, 4,3 mmol) ble tilsatt og røring ved romtemperatur under nitrogen fortsatte i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (25 ml) og vasket med 2M HCl vandig (25 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og
 25 fordampet. Rensing ved aminopropyl SPE (5 g) ved tilsetning av forbindelsen og vasking med MeOH før eluering av produktet med 5 % AcOH/MeOH ga tittel-
 forbindelsen som et hvitt faststoff (65 mg, 54 %).

NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO)) 0,85 (t, 3H, J = 7Hz), 1,23-1,33 (m, 6H), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 14,46 (br, s, 1H); m/z 285,3 [MH⁺].

Sammenligningseksempel 19: 8-klor-1-metyl-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

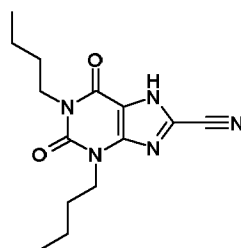


5

Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 18, men ved anvendelse av propyljodid for å alkylere på N3.

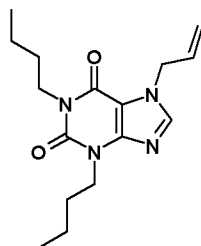
NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0,87(t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,61-1,73 (m, 2H), 3,22 (s, 3H),
 10 3,89 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 14,45 (br, s, 1H), m/z 243 $[MH^+]$.

Sammenligningseksempel 20: 1,3-dibutyl-2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-karbonitril



15

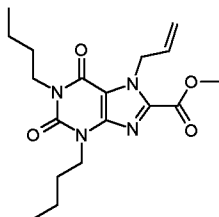
a) 1,3-dibutyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



En løsning av 1,3-di-N-butylxantin (10 g, 38 mmol) i vannfri DMF (80 ml) ble
 20 behandlet med K_2CO_3 (5,2 g, 38 mmol) fulgt av allylbromid (3,6 ml, 42 mmol).
 Blandingen ble varmet opp til 55°C under nitrogen i 18 timer. Etter avkjøling til
 romtemperatur ble blandingen fordelt mellom vann og EtOAc. Noen få ml 2M HCl
 (vandig) ble tilsatt for å hjelpe separasjon. Det organiske sjiktet ble separert og det
 vandige ekstrahert en gang ytterligere med EtOAc. De kombinerte ekstraktene ble

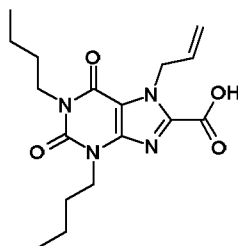
vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert som ga tittelforbindelsen som et offwhite faststoff (12,23 g, 106 %). m/z 305,3 $[\text{MH}^+]$.

b) Metyl 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-
5 karboksylat



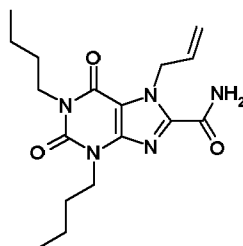
En løsning av 1,3-dibutyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (3,0 g, 9,9 mmol) i vannfri THF (30 ml) ble avkjølt til $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ og behandlet med LiHMDS (18 ml
10 av en 1,0M løsning i THF, 17,8 mmol). Etter 1 time ved $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ble metylklorformat (1,9 ml, 24,6 mmol) tilsatt og blandingen varmet opp til $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ i løpet av 2 timer og deretter ble reaksjonen stoppet med mettet NH_4Cl (vandig) løsning. Blandingen ble fordelt mellom EtOAc og 1M HCl (vandig). Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert som ga en mørk oransje olje (4,07 g). Oljen ble
15 tatt opp i 15 % EtOAc/cykloheksan og passert ned i en Si BiotageTM kromatografi-kolonne. Produktfraksjonene ble kombinert og konsentrert som ga tittelforbindelsen som et gult faststoff (1,35 g, 38 %). m/z 363,2 $[\text{MH}^+]$.

c) 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-
20 karboksylsyre



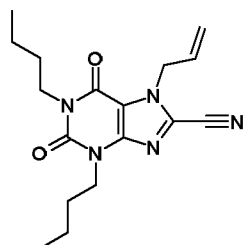
En rørt løsning av metyl 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karboksylat (1,30 g, 3,6 mmol) i MeOH (15 ml) ble behandlet med LiOH (215 mg) og vann (1,5 ml). Etter 3 timer ved romtemperatur ble blandingen fortynnet
25 med vann og pH justert til ca. pH 5 med 2M HCl (vandig). EtOAc ble tilsatt og deretter ble blandingen separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert som ga tittelforbindelsen som et gult faststoff, 85 % ren (1,2 g, 88 %). m/z 349,2 $[\text{MH}^+]$.

d) 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karboksamid



En rørt løsning av 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karboksylsyre (1,0 g, 2,9 mmol) i vannfri DMF (10 ml) ble sekvensielt
 5 behandlet med DIPEA (1,1 ml), PyBOP, og 2M NH₃ (3,6 ml). Etter 2 timer ble produktblandingen fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med mettet NaHCO₃ (vandig) løsning, saltvann og deretter tørket (MgSO₄) og konsentrert som ga en oransje olje (ca. 2 g). Produktet ble renset ved BiotageTM kromatografi eluert med 5 % → 40 % EtOAc/cykloheksanblandinger. De
 10 passende fraksjoner ble kombinert og konsentrert som ga amidet 90 % ren (790 mg, 78 %). m/z 392,3[M+maursyre-H]⁺.

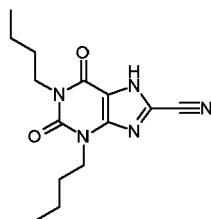
e) 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril



15 En løsning av 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karboksamid (300 mg) i vannfri DMF (7 ml) ved 0 °C ble behandlet dråpevis med POCl₃ (237 ul). Isbadet ble fjernet og etter 2 timer ble blandingen fordelt mellom vann og Et₂O. Det vandige sjiktet ble re-ekstrahert med Et₂O og de kombinerte ekstraktene
 20 ble separert, vasket med vann (x 2), saltvann og deretter tørket (MgSO₄) og konsentrert, som ga en gul olje (312 mg). Oljen ble tatt opp i cykloheksan og renset ved SPE (Si, 10 g) eluert med EtOAc/cykloheksanblandinger. Konsentrering av produktfraksjoner ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje (150 mg, 53 %); m/z 330,3[MH⁺].

25 f) 1,3-dibutyl-2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-8-karbonitril

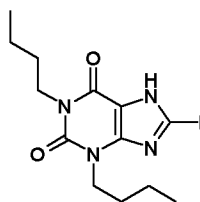
50



En løsning av 1,3-dibutyl-2,6-diokso-7-(2-propen-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-karbonitril (140 mg, 0,43 mmol) i vannfri THF (4 ml) og vannfri DMSO (0,4 ml) ble behandlet med Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0,064 mmol). Blandingen ble avgasset under forsiktig
 5 vakuum, morfolin (371 ul) tilsatt, og blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 4 timer. Den gule løsningen ble fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble tatt opp i MeOH og passert ned en aminopropyl SPE (5 g), eluert med MeOH fulgt av 5 % → 50 % AcOH/MeOH. Produktet, eluert med en liten urenhet som
 10 ble vasket ut etter konsentrering, med sykloheksan, ga tittelforbindelsen som et offwhite faststoff (30 mg, 24 %).

NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0,89 (app, td, 6H, J = 7 og 3Hz), 1,25-1,35 (m, 4H), 12,48-1,55 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 7Hz), 3,95 (t, 2H, J = 7Hz), NH
 15 ikke observert til δ_H 15; m/z 290,3[MH⁺].

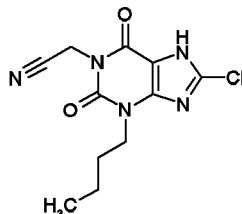
Sammenligningseksempel 21: 1,3-dibutyl-8-jod-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



En rørt løsning av 1,3-di-N-butylxantin (100 mg, 3,39 mmol) i vannfri DMF (3 ml) ble behandlet med NIS (94 mg, 3,75 mmol) og blandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 23 timer. Blandingen ble fordelt mellom mettet Na₂SO₃ (vandig) løsning og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert i *vakuum*. Produktet ble renset ved passering ned en SPE
 20 (Si, 5 g) beholder eluert med EtOAc/cykloheksanblandinger. Produktfraksjonen ble konsentrert som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (75 mg, 51 %).

NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) (app, td, 6H, J = 7,5 og 4Hz), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 7,5Hz), 3,93 (t, 2H, J = 7,5Hz), 14,10
 30 (s, 1H); m/z 391,3[MH⁺].

Sammenligningseksempel 22: (3-butyl-8-klor-2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitril

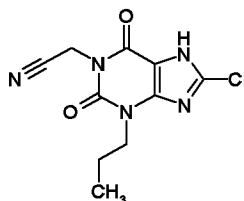


5

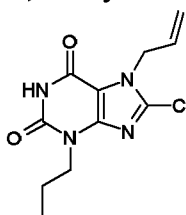
Til en blanding av 3-butyl-8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (200 mg, 0,707 mmol) og Cs_2CO_3 (254 mg, 0,778 mmol) i vannfri DMF (5 ml) ble det tilsatt kloracetonitril (0,054 ml, 0,85 mmol). Blandingen ble varmet opp til 50 °C i 18 timer og deretter avkjølt til romtemperatur og avgasset under et svakt vakuum og deretter ble nitrogen introdusert. Dette ble gjentatt to ganger. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (82 mg, 0,071 mmol) ble tilsatt og blandingen avgasset en ytterligere gang før morfolin (0,617 ml, 7,07 mmol) ble tilsatt og blandingen ble rørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble fordelt mellom 2M HCl (vandig) og EtOAc. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert. Resten ble tatt opp i MeOH og passert ned en aminopropyl SPE (5 g), eluert med MeOH fulgt av 5-10 % AcOH/MeOH. Produktfraksjonen ble konsentrert som ga tittelforbindelsen, 52 mg (26 %).

20

Sammenligningseksempel 23: (8-klor-2,6-diokso-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-1-yl)acetonitril



a) 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-propyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

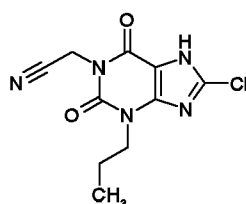


25

En blanding av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (1,5 g, 6,6 mmol), 1-jodpropan (1,2 g, 6,9 mmol) og natriumkarbonat (0,9 g, 8,5 mmol) i DMF (40 ml) ble varmet opp til 50 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingene ble konsentrert *i vakuum* og resten behandlet med vann (60 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 80 ml).
 5 De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄) filtrert og fordampet. Resten ble trituret med eter/cykloheksan, det faste stoffet ble filtrert fra og tørket som ga tittelforbindelsen (0,82 g, 46 %); m/z 269,1 [MH⁺].

b) (8-klor-2,6-diokso-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-1-yl)acetonitril

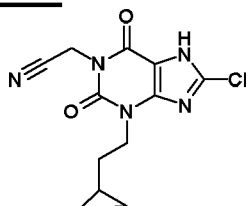
10



En løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-propyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,067 g, 0,25 mmol) i DMF (2 ml) ble behandlet med cesiumkarbonat (0,082 g, 0,25 mmol) og bromacetonitril (0,044 g, 0,37 mmol). Blandingen ble varmet opp til 80 °C i 4 timer
 15 og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur. DMF ble fjernet *i vakuum* og resten behandlet med THF (2 ml). Løsemiddelet ble avgasset ved suksessiv anvendelse av vakuum og nitrogenrykk til reaksjonsblandingene. Blandingen ble deretter behandlet med morfolin (0,035 ml, 0,4 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,03 g, 0,026 mmol). Etter 2 timer ble blandingen behandlet med 2M vandig saltsyre (2 ml) og
 20 produktet ekstrahert med kloroform (3 x 5 ml). De organiske fraksjoner ble kombinert og fordampet. Resten ble rensert ved masserett HPLC som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. (0,022 g, 33 %).

NMR; δ_H (400MHz, d⁶-DMSO), 0,88 (t, 3H, J = 7,5Hz), 1,63-1,74 (m, 2H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 4,87 (s, 2H), NH ikke observert til δ_H 14; m/z 268 [MH⁺].
 25

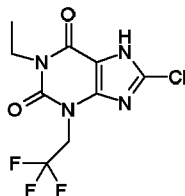
Sammenligningseksempel 24: [8-klor-3-(2-cyklopropyletyl)-2,6-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-1-yl]acetonitril



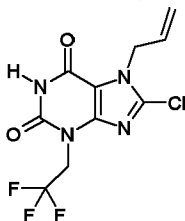
Fremstilt som (8-klor-2,6-diokso-3-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purin-1-yl)acetonitril (eksempel 23) ved anvendelse av 8-klor-3-(2-cyklopropyletyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion.

- 5 NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) -0,06-0,00 (m, 2H), 0,31-0,39 (m, 2H), 0,64-0,74 (m, 1H), 1,57 (q, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 4,04 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 4,87 (s, 2H), 14,68 (br, s, 1H); m/z 294 $[MH^+]$.

10 **Sammenligningseksempel 25: 8-klor-1-etyl-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion**



a) 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



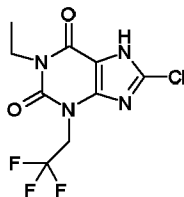
- 15 Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (1,5 g, 6,62 mmol) i vannfri DMF (50 ml) ble det tilsatt natriumbikarbonat (0,98 g, 9,25 mmol) fulgt av 1,1,1-trifluor-2-jodetan (1,20 g, 5,72 mmol) og blandingen ble varmet opp med røring i 6 timer ved 50  C under en nitrogenatmosfære. Løsningen ble avkjølt til omgivelsestemperatur i 10 timer og deretter varmet opp i 48 timer til 120  C. Ytterligere
- 20 1,1,1-trifluor-2-jodetan (0,43 g, 2,05 mmol) ble tilsatt og blandingen ble varmet opp til 120  C i ytterligere 3 timer. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og resten triturerert med DCM og deretter filtrert.

- Reaksjonen ble gjentatt ved anvendelse av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-
- 25 purin-2,6-dion (3,80 g, 16,8 mmol), natriumbikarbonat (2,45 g, 23,1 mmol) og 1,1,1-trifluor-2-jodetan (4,05 g, 19,3 mmol) i vannfri DMF (125 ml). Blandingen ble varmet opp i 16 timer til 120  C, løsemidlet fjernet under redusert trykk og resten triturerert med DCM og deretter filtrert.

DCM filtratene fra det to kjøringene ble kombinert, konsentrert under redusert trykk og deretter rensed ved anvendelse av Biotage™ kromatografi (eluert med cykloheksan/etylacetat 1:1, deretter 7:3) som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,6 g, 23 %). m/z 309 $[MH^+]$.

5

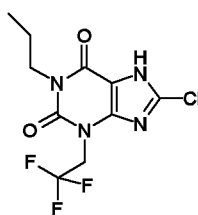
b) 8-klor-1-etyl-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (0,070 g, 0,23 mmol) i vannfri DMF (2 ml) ble det tilsatt cesiumkarbonat (0,085 g, 0,26 mmol) fulgt av 1-jodetan (0,061 g, 0,39 mmol). Blandingen ble varmet opp i 5 timer til 80 °C og deretter rørt i 16 timer ved omgivelsestemperatur under en nitrogenatmosfære. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk ved anvendelse av en vakuumsentrifuge og resten løst i vannfri THF (2,5 ml). Til blandingen ble det tilsatt palladiumtetrakis (0,030 g, 0,026 mmol) og morfolin (0,040 g, 0,45 mmol) og reaksjonsblandingen ble avgasset ved anvendelse av nitrogen og deretter rørt ved omgivelsestemperatur i 72 timer. Blandingen ble fordelt mellom kloroform og 2N HCl vandig, og det vandige sjiktet re-ekstrahert. De organiske ekstraktene ble kombinert og fordampet under en nitrogenstrøm og deretter rensed ved anvendelse av aminopropyl SPE (eluert med eddiksyre:metanol:DCM, 1:2:2) som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff i > 95 % renhet (0,041 g, 60 %).

25

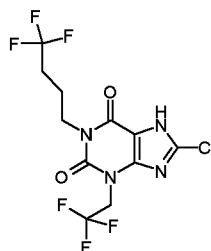
Sammenligningseksempel 26: 8-klor-1-propyl-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 25 ved anvendelse av propyljodid for å alkylere på N1.

NMR δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 0,99 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,68-1,79 (m, 2H), 4,07 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 4,77 (q, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$), NH ikke observert til δ_H 13; m/z 311 $[MH^+]$.

Sammenligningseksempel 27: 8-klor-1-(4,4,4-trifluorbutyl)-3-(2,2,2-trifluoretyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

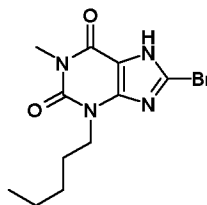


10 Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 25 ved anvendelse av 4-brom-1,1,1-trifluorbutan for å alkylere på N1.

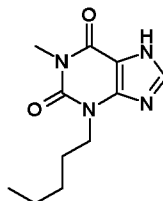
NMR; δ_H (400MHz, $d^4\text{-MeOD}$) 1,83-1,95 (m, 2H), 2,14-2,32 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 4,74 (q, 2H, $J = 8,5\text{Hz}$), m/z 377 $[M-H]^-$.

15

Sammenligningseksempel 28: 8-brom-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



20 a) 1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

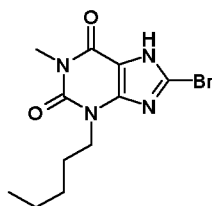


1-metyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (0,45 g, 1,63 mmol), fenylsilan (0,25 ml, 2,03 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,35 g, 0,3 mmol) ble løst i DCM (10 ml) inneholdende eddiksyre (6 ml). Luften i kolben ble erstattet med nitrogen ved evakuering av kolben og deretter påfylling med nitrogen (x 3)

og reaksjonsblandingen varmet opp til 45 °C i 4 timer. Løsningen ble avkjølt og fortynnet med DCM og deretter vasket med vann og deretter mettet natriumbikarbonat-løsning. De organiske fraksjonene ble isolert, tørket og konsentrert som ga urent produkt. Rensing ved SPE (silika) eluert med eter ga produktet, 0,06 g, 16 %.

5 m/z 237 [MH⁺].

b) 8-brom-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

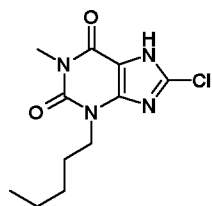


10 1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,06 g, 0,25 mmol) ble løst i DMF (2 ml) og N-bromsuksinimid (0,045 g, 0,25 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt i 18 timer, konsentrert og det urene produktet renset ved eluering gjennom en aminopropyl SPE (5 g) med først metanol og deretter 5 % eddiksyre/metanol for å eluere produktet. Produktet ble ytterligere renset ved masserettet autoprep som ga tittelforbindelsen som
15 et hvitt faststoff (0,01 g, 12 %).

NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0,86 (t, 3H, J = 7Hz), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), 14,39 (br, s, 1H); m/z 315, 317 [MH⁺].

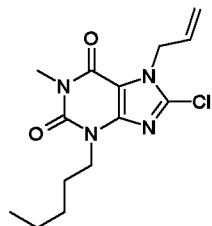
20

Eksempel 29: 8-klor-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



a) 8-klor-1-metyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

25

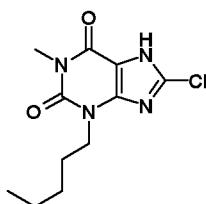


Til en løsning av 8-klor-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (3,9 g, 13,3 mmol) i DMF (35 ml) ble det tilsatt cesiumkarbonat og blandingen ble rørt i 10 min. hvorefter jodmetan (0,91 ml, 14,6 mmol) ble tilsatt og blandingen rørt i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat og 2N HCl løsning og de organiske fraksjonene isolert, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Kromatografi på silika SPE eluert med cykloheksan/etylacetat (5 % - 20 %) ga produktet som en olje, 2,78 g, 68 %.

m/z 311[MH⁺].

b) 8-klor-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

10

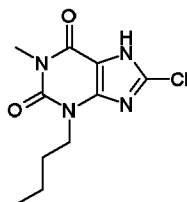


Tetrakis(trifenyldfosfin)palladium (1,0, 0,90 mmol) ble plassert i en kolbe som ble evakuert og deretter fylt med nitrogen (x 3). En løsning av 8-klor-1-metyl-3-pentyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (2,78 g, 8,96 mmol) i 50 ml THF ble tilsatt og kolben ble evakuert en ytterligere gang og nitrogen introdusert. DMSO (4,5 ml) og morfolin (7,8 ml, 89,6 mmol) ble tilsatt og løsningen rørt i 5 timer. Løsningen ble fordelt mellom etylacetat og 2N HCl løsning og den organiske fraksjonen ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Det urene produktet ble rensset med en aminopropyl SPE eluert først med metanol og deretter metanol inneholdende 0-15 % eddiksyre som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff, 1,12 g, 46 %.

20

NMR δ_H (400MHz, d⁶-DMSO) 0,86 (t, 3H, J = 7Hz), 1,21-1,35 (m, 4H), 1,59-1,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5Hz), NH ikke observert; m/z 271 [MH⁺].

25 **Eksempel 30: 3-butyl-8-klor-1-metyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion**

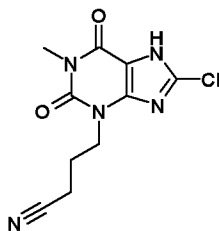


Fremstilt på tilsvarende måte som eksempel 29 ved anvendelse av 3-butyl-8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion som utgangsmaterialet.

30

NMR δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 0,88 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,6-1,66 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 14,46 (br s, 1H); m/z 257 [MH^+].

5 **Sammenligningseksempel 31: 4-(8-klor-1-metyl-2,6-diokso-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)butannitril**

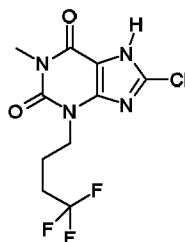


Til en blanding av 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (70 mg, 0,292 mmol) og Na_2CO_3 (37 mg, 0,35 mmol) i DMF (3 ml) ble det tilsatt 4-brombutyronitril (0,035 ml, 0,35 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten, før avgassing under svakt vakuum og introduksjon av nitrogen. $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0,044 mmol) og morfolin (0,254 ml, 2,92 mmol) ble deretter tilsatt sekvensielt. Etter to timer røring ved romtemperatur ble ytterligere ny $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0,044 mmol) tilsatt og røring fortsatt over natten. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml) ved tilsetning av små mengder 2M HCl for å lette separasjon. Det organiske sjiktet ble separert, vasket med saltvann, tørket ($MgSO_4$) og konsentrert. Resten ble tatt opp i MeOH og passert ned en aminopropyl SPE (5 g), eluert med MeOH fulgt av 3-5 % AcOH/MeOH. Produktfraksjonen ble konsentrert som ga tittelforbindelsen, 39,7 mg (51 %).

20

NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO) 1,91-2,00 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,22 (s, 3H), 4,03 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 14,49 (br s, 1H); m/z 268,1 [MH^+].

25 **Sammenligningseksempel 32: 8-klor-1-metyl-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion**



En løsning av 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (0,048 g, 0,2 mmol) i THF (1 ml) ble behandlet med cesiumkarbonat (0,78 g, 0,24 mmol) og

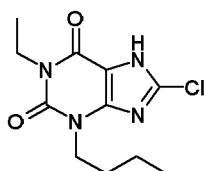
4-brom-1,1,1-trifluorbutan (0,044 g, 0,25 mmol). Blandingen ble rørt ved omgivelses-temperatur i 1 time og deretter varmet opp til 50 °C i 4 timer og deretter avkjølt.

Blandingen ble avgasset ved alternerende pålegging av vakuum og nitrogentrykk på blandingen og deretter behandlet med morfolin (0,17 ml, 2 mmol) og

- 5 tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,023 g, 0,02 mmol). Etter 2 timer ble blandingen forsiktig behandlet med 2M vandig saltsyre (2 ml) og produktet ekstrahert med kloroform (2 x 4 ml). De kombinerte organiske fraksjonene ble fordampet og produktet renses ved omvendt-fase masserett HPLC som ga tittelforbindelsen, 6,2 mg (10 %).

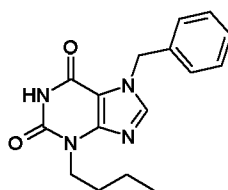
- 10 NMR; δ_H (400MHz, d^6 -DMSO); 1,84-1,92 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,99-4,03 (m, 2H) 14,31 (br,s, 1H); m/z 311,2[MH⁺].

Sammenligningseksempel 33: 3-butyl-8-klor-1-etyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



15

- 20 a) 3-butyl-7-(fenylmetyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



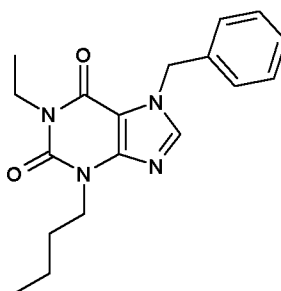
7-benzyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (17,14 g, 70,8 mmol) [Synthetic

- 25 Communications, 20(16), 2459-2467, 1990] og kaliumkarbonat (11,43 g, 82,8 mmol) ble suspendert i DMF (400 ml) ved 40 °C. Etter røring i tretti min. ble butyljodid (8,76 ml, 77,0 mmol) tilsatt og blandingen ble rørt ved 40 °C over natten. 50 % vandig eddiksyre (60 ml) ble tilsatt, og løsningen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble suspendert i vann (500 ml), og produktene ble ekstrahert over i kloroform. De
- 30 organiske fraksjonene ble samlet opp, konsentrert og produktet ble isolert ved

anvendelse av flashkromatografi eluert med 1 % metanol i diklormetan som ga produktet (9,49 g, 45 %).

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t), 1,34-1,41 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 4,05
5 (2H, t), 5,46 (2H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,56 (1H, s), 8,21 (1H, br, s); m/z 299 $[\text{MH}^+]$.

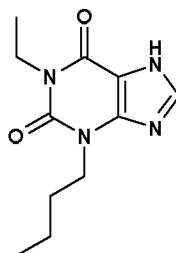
b) 3-butyl-1-etyl-7-(fenylmetyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



10 3-butyl-7-(fenylmetyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,429 g, 1,24 mmol) og kaliumkarbonat (0,256 g, 1,85 mmol) ble suspendert i DMF (8 ml) og jodetan (0,113 ml, 1,42 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved omgivelses-temperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet og resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med vann, fulgt av
15 saltvann, tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk som ga tittelforbindelsen.

^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t), 1,25 (3H, t), 1,36-1,45 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 4,05-4,13 (4H, m), 5,50 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m), 7,52 (1H, s);
20 m/z 327 $[\text{MH}^+]$.

c) 3-butyl-1-etyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

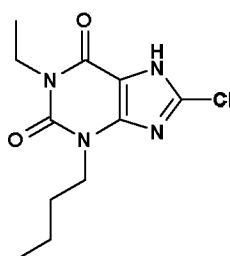


25 3-butyl-1-etyl-7-(fenylmetyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (0,353 g, 1,08 mmol) ble løst i eddiksyre (30 ml), 20 % palladiumhydroksid på karbon (0,238 g) ble tilsatt, og blandingen ble ristet under hydrogen (ved 50 psi) over natten. Katalysatoren ble fjernet

ved filtrering gjennom Celite® og vasket med eddiksyre. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk som ga tittelforbindelsen (0,227 g, 89 %).

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,38-1,47 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 4,12-4,17 (4H, m), 7,80 (1H, s); m/z 237[MH⁺].

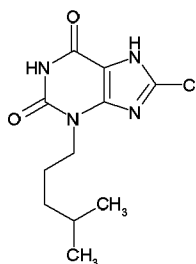
d) 3-butyl-8-klor-1-etyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



3-butyl-1-etyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (100 mg, 0,42 mmol) og NCS (56 mg, 0,42 mmol) ble suspendert i MeCN (5 ml) og blandingen varmet opp til 120 °C under mikrobølgebestråling. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og tittelforbindelsen isolert ved anvendelse av HPLC. [HPLC betingelser anvendt for rensingen: 23 min. kjøringstid. Løsemidlene: 0,1 % TFA i MeCN og 0,1 % TFA i vann. MeCN økte fra 5 % til 95 % lineært i løpet av 15 min. Holdt ved 95 % i 2 min. Deretter reduksjon til 5 % lineært i løpet av 1 min., likevekstinnstilt ved 5 % i 5 min. før neste injeksjon.].

¹H NMR (400MHz; CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t), 1,31 (3H, t), 1,38-1,45 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 4,09-4,20 (4H, m), 13,40 (1H, br, s); m/z 271[MH⁺].

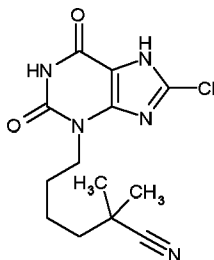
Eksempel 34: 8-klor-3-(4-metylpentyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



Fra 1-brom-4-metylpentan (81 mg), rekrystallisert fra MeOH, utbytte 34,8 mg (29 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,83 (d, 6H, $J = 8\text{Hz}$), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,55 (septett, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,83 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 11,20 (s, 1H); m/z 271 $[\text{MH}^+]$.

5 **Sammenligningseksempel 35: 6-(8-klor-2,6-diokso-1,2,6,7-tetrahydro-3H-purin-3-yl)-2,2-dimetylheksannitril**



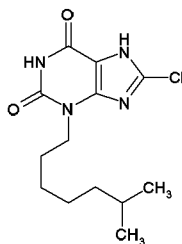
Fra 6-brom-2,2-dimetylheksannitril (100 mg),
rekkrystallisert fra MeOH,

10 utbytte: 48,5 mg (35 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,27 (s, 6H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 2H), 3,88 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,24 (s, 1H); m/z 310 $[\text{MH}^+]$.

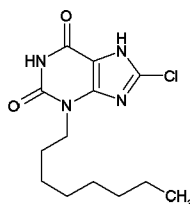
15

Sammenligningseksempel 36: 8-klor-3-(6-metylheptyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



20 Fra 1-brom-6-metylheptan (95 mg),
rekkrystallisert fra MeOH,
utbytte 36 mg (27 %).

25 NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,83 (d, 6H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,10-1,17 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,48 (septett, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,58-1,68 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 11,22 (s, 1H); m/z 299 $[\text{MH}^+]$.

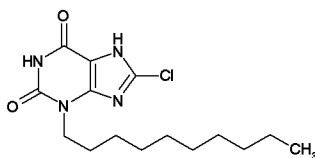
Sammenligningseksempel 37: 8-klor-3-oktyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

8-klor-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (100 mg, 0,44 mmol) ble rørt med natrium-
 5 karbonat (52 mg, 0,49 mmol) i tørr DMF (3 ml) i 20 min., deretter ble 1-jodoktan
 (118 mg, 0,49 mmol) tilsatt og blandingen ble rørt under nitrogen ved 40 °C i 65 timer.
 Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen inngående avgasset ved evakuering av
 karet og ny påfylling med nitrogen flere ganger. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)
 (102 mg, 0,09 mmol) ble tilsatt, blandingen avgasset igjen og deretter ble morfolin
 10 (0,385 ml, 4,4 mmol) tilsatt og omrøring fortsatte i 6,5 timer. 2M HCl og EtOAc ble
 tilsatt, og deretter ble 2-fasesystemet filtrert. Produktet var til stede først og fremst i det
 filtrerte, faste stoffet, som ble rekrystallisert fra THF-acetonitril, fulgt av MeOH, med
 filtrering, som ga ren tittelforbindelse.

Utbytte 48 mg (36 %).

15

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,84 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1,18-1,30 (m, 10H), 1,57-1,66
 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 11,22 (s, 1H); m/z 299 [MH^+].

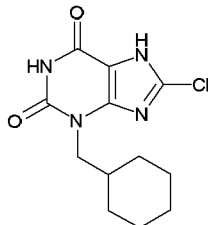
20 Sammenligningseksempel 38: 8-klor-3-decyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 37, med utgangspunkt i 1-bromdekan (108
 mg). Ytterligere rensing ble oppnådd ved rekrystallasjon fra MeOH fulgt av
 25 masserettet autoprep.
 Utbytte 2 mg (1,4 %).

NMR; (400MHz, d^4 -metanol) δ_H 0,89 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 1,26-1,38 (m, 14H), 1,68-1,76
 (m, 2H), 3,97 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$); m/z 327 [MH^+].

30

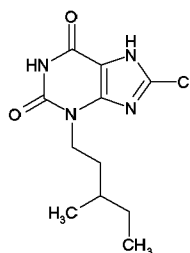
Sammenligningseksempel 39: 8-klor-3-(cykloheksylmetyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



- 5 Fremstilt påtilsvarende måte som eksempel 37, fra (brommetyl)cykloheksan (87 mg) bortsett fra at en ytterligere oppvarmingsperiode ved 80 °C i 18 timer ble utført. Rekrystallisert fra MeOH, utbytte 31 mg (25 %).
- 10 NMR; (400MHz, d⁶-DMSO) δ_H 0,90-1,02 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 3H), 1,53-1,69 (m, 5H), 1,77-1,87 (m, 1H), 3,70 (d, 2H, J = 7,5Hz), 11,21 (s, 1H); m/z 283 [MH⁺].

Generell fremgangsmåte for eksemplene 40-46:

- 15 Til 8-klor-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (100 mg, 0,442 mmol) i tørr THF (3 ml) ble det tilsatt alkohol (0,442 mmol). Blandingen ble rørt ved 0 °C som en løsning av dibenzylazodikarboksylat (280 mg av 94 % renhet, 0,88 mmol) i tørr THF (2 ml) ble tilsatt, fulgt av en løsning av trifenylfosfin (232 mg, 0,88 mmol) i tørr THF, tilsatt porsjonsvis i løpet av 5 min. Etter ytterligere 30 min. ved 0 °C, fortsatte røringen ved
- 20 romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble inngående avgasset ved evakuering og gjenfylling av karet med nitrogen flere ganger, deretter ble tetrakis (trifenylfosfin)palladium(0) (102 mg, 0,088 mmol) tilsatt fulgt av morfolin (0,385 ml, 4,42 mmol) og røring fortsatte i 4,5 timer. EtOAc og 2M HCl ble tilsatt, og blandingen filtrert for å fjerne et gult precipitert faststoff. Filtratet ble separert og den organiske
- 25 fasen konsentrert og gjenoppløst i en blanding av THF og MeOH. Denne løsningen ble passert ned en aminopropyl SPE, eluert med THF-MeOH (1:1) fulgt av MeOH og deretter 5 % AcOH i DCM-MeOH (1:1). Produktfraksjoner således oppnådd ble konsentrert og rekrystallisert fra MeOH som ga ren tittelforbindelse.

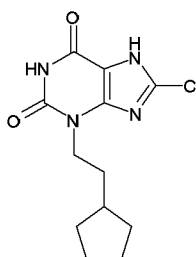
Eksempel 40: (+/-)-8-klor-3-(3-metylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

Fra (+/-)-3-metyl-1-pentanol 45 mg

5 Utbytte 20,2 mg (17 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,83 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 0,90 (d, 3H, $J = 6,5\text{Hz}$), 1,12-1,21 (m, 1H), 1,30-1,48 (m, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 3,87 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 11,21 (s, 1H); m/z 271 $[MH^+]$.

10

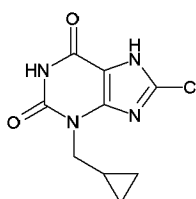
Sammenligningseksempel 41: 8-klor-3-(2-cyklopentyletyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

15 Fra 2-cyklopentyletanol 50 mg

Utbytte 24,6 mg (20 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,04-1,15 (m, 2H), 1,40-1,67 (m, 6H), 1,70-1,82 (m, 3H), 3,86 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 11,22 (s, 1H); m/z 283 $[MH^+]$.

20

Sammenligningseksempel 42: 8-klor-3-(cyklopropylmetyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

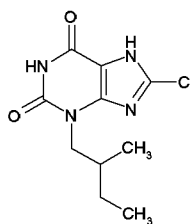
25

Fra cyklopropylmetanol 32 mg

Utbytte 22,3 mg (21 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,34-0,40 (m, 2H), 0,40-0,48 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 1H), 3,74 (d, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 11,23 (s, 1H); m/z 241 $[\text{MH}^+]$.

Eksempel 43: (+/-)-8-klor-3-(2-metylbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

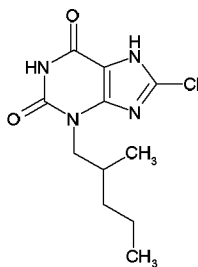


10 Fra (+/-)-2-metyl-1-butanol 39 mg

Utbytte 12 mg (9,5 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,81 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 0,86 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,06-1,17 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 3,68 (dd, 1H, $J = 13,5$ og 8Hz), 3,75 (dd, 1H, $J = 13,5$ og $7,5\text{Hz}$), 11,22 (s, 1H); m/z 257 $[\text{MH}^+]$.

Eksempel 44: (+/-)-8-klor-3-(2-metylpentyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

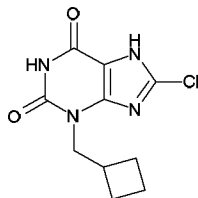


20 Fra (+/-)-2-metyl-1-pentanol 45 mg

Utbytte 22,4 mg (19 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 0,81 (d, 3H, $J = 7\text{Hz}$), 0,84 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,05-1,16 (m, 1H), 1,16-1,43 (m, 3H), 1,98-2,09 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, $J = 13,5$ og 8Hz), 3,74 (dd, 1H, $J = 13,5$ og 7Hz), 11,22 (s, 1H); m/z 271 $[\text{MH}^+]$.

Sammenligningseksempel 45: 8-klor-3-(cyklobutylmetyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

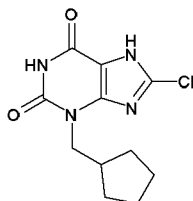


- 5 Fra cyklobutylmetanol 38 mg
Utbytte 30,5 mg (27 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,73-1,85 (m, 4H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 11,22 (s, 1H); m/z 255 [MH^+].

10

Sammenligningseksempel 46: 8-klor-3-(cyklopentylmetyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

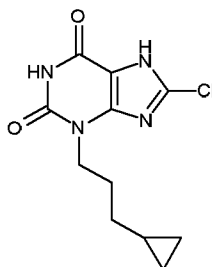


- 15 Fra cyklopentylmetanol 44 mg
Utbytte 15 mg (13 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,20-1,32 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 4H), 2,32-2,45 (m, 1H), 3,79 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 11,22 (s, 1H); m/z 269 [MH^+].

20

Sammenligningseksempel 47: 8-klor-3-(3-cyklopropylpropyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



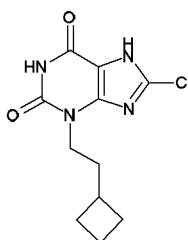
- 25 Fra 3-cyklopropyl-1-propanol (P.J. Wagner, J. Amer. Chem. Soc., 1981, 103, 3837-3841) (44 mg).

68

Utbytte 27,7 mg (23 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H -0,03-+0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 1H), 1,15-1,23 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,15 (s, 1H);
 5 m/z 269 $[\text{MH}^+]$.

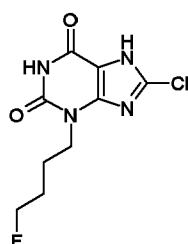
Sammenligningseksempel 48: 8-klor-3-(2-cyklobutyletyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



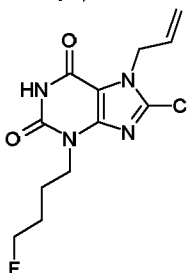
10 Fra 2-cyklobutyletanol (P. Vergnon, Eur. J. Med. Chem., 1975, 10, 65-71) (44 mg).
 Utbytte 21,5mg (18 %).

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 1,53-1,64 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 3,78 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 11,20 (s, 1H); m/z 269 $[\text{MH}^+]$.
 15

Sammenligningseksempel 49: 8-klor-3-(4-fluorbutyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



a) 8-klor-3-(4-fluorbutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (200 mg, 0,88 mmol, 1 ekv.) i vannfri DMSO (1 ml) i et 1,5 ml mikrobølgebeger utstyrt med en rører ble det tilsatt natriumbikarbonat (113 mg, 1,07 mmol, 1,2 ekv.) fulgt av 1-brom-4-fluorbutan (114 ul, 165 mg, 1,06 mmol, 1,2 ekv.). Begeret ble deretter forseglet og
 5 varmet opp med røring ved anvendelse av en mikrobølgeapparat, holdt ved temperaturen 120 °C i 25 min. med en maksimal effekt på 300W. Den resulterende mørkebrune løsning ble fortynnet med metanol (1 ml) og renset ved masserettet autoprep HPLC som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (159 mg, 60 %). m/z 301,3 $[MH^+]$.

10

8-klor-3-(4-fluorbutyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

Til en suspensjon av 8-klor-3-(4-fluorbutyl)-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (100 mg, 0,33 mmol, 1 ekv.) i vannfri DCM (2 ml) ble det tilsatt palladium-
 15 tetrakis (38 mg, 0,033 mmol, 10 % bw), fulgt av eddiksyre (115 ul, 121 mg, 2,01 mmol, 6 ekv.) og fenylsilan (410 ul, 360 mg, 3,33 mmol, 10 ekv.). Den resulterende lysegule løsningen ble rørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer som ga en mørk lillafarget løsning. Løsemidlet ble fjernet under en nitrogenstrøm og resten løst i en DMSO/metanol løsning (3 ml, 2:1) med oppvarming. Den gelatinøse blandingen ble
 20 avkjølt til omgivelsestemperatur, filtrert og deretter renset ved masserettet autoprep HPLC som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (35 mg, 43 %). m/z 261,2 $[MH^+]$.

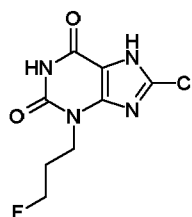
NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4,45 (2H, dt, $J = 47$ og 6Hz), 4,03 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,90 – 1,65 (4H, m).

25

De følgende forbindelser ble fremstilt på tilsvarende måte og renset ved preparativ eller masserettet autoprep HPLC som hensiktsmessig:

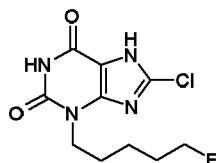
Sammenligningseksempel 50: 8-klor-3-(3-fluorpropyl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

30



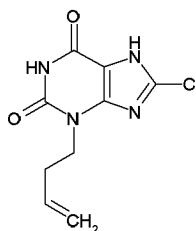
NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4,51 (2H, dt, $J = 47$ og 6Hz), 4,11 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,18 - 2,03 (2H, m), m/z 247 $[MH^+]$.

5 **Sammenligningseksempel 51: 8-klor-3-(5-fluorpentyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion**



NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4,41 (2H, dt, $J = 48$ og 6Hz), 3,99 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1,84 - 1,63 (4H, m), 1,52 - 1,40 (2H, m), m/z 273,29 $[MH^+]$.

15 **Sammenligningseksempel 52: 3-(3-buten-1-yl)-8-klor-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion**



8-klor-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (100 mg, 0,44 mmol) ble rørt med natriumkarbonat (52 mg, 0,49 mmol) i tørr DMF (3 ml) i 45 min., deretter ble 4-brom-1-buten (66 mg, 0,49 mmol) tilsatt og blandingen ble rørt under nitrogen ved 40 °C i 65 timer.

20 Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen inngående avgasset ved evakuering av karet og gjenfylling med nitrogen flere ganger. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (102 mg, 0,09 mmol) ble tilsatt, blandingen avgasset igjen og deretter ble morfolin (0,385 ml, 4,4 mmol) tilsatt og omrøring fortsatt i 6,5 timer. 2M HCl og EtOAc ble tilsatt, og 2-fasesystemet ble filtrert for å fjerne et gult precipitert faststoff. Den

25 organiske fasen av filtratet ble separert og fordampet. Resten ble løst opp med oppvarming i THF-MeOH (1:1) og tilsatt til en aminopropyl SPE (5 g) som ble eluert med THF-MeOH (1:1) fulgt av MeOH og deretter 5 % AcOH i MeOH-DCM (1:1). Produktfraksjonen ble ytterligere rensset ved masserettet autoprep som ga tittel-forbindelsen.

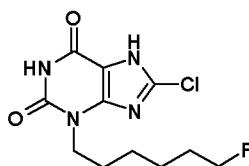
30 Utbytte 27,5 mg (26 %),

71

NMR; (400MHz, d^6 -DMSO) δ_H 2,40 (dt, 2H, $J = 7$ og 6Hz), 3,93 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,97-5,07 (m, 2H), 5,74-5,85 (m, 1H), 11,22 (s, 1H); m/z 241 $[MH^+]$.

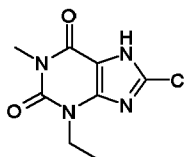
5

Sammenligningseksempel 53: 8-klor-3-(6-fluorheksyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



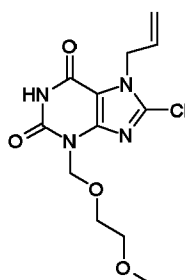
10 NMR (400MHz, MeOD), δ_H 4,40 (2H, dt, 48 og 6Hz), 3,98 (2H, t, 8Hz), 1,80 – 1,60 (4H, m), 1,52 – 1,35 (4H, m), m/z 287 $[MH^+]$.

Sammenligningseksempel 54: 8-klor-3-etyl-1-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion



15

a) 8-klor-3-([2-(metyloksy)etyl]oksy)metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

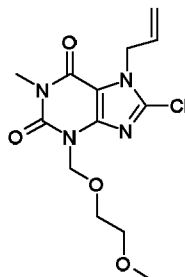


20 Til en løsning av 8-klor-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (6 g, 26,5 mmol) i vannfri DMF (30 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (3,09 g, 29,15 mmol). Etter 10 min. røring ved romtemperatur ble metoksyetoksymetylklorid (3,03 ml, 26,5 mmol) tilsatt og røring fortsatt under nitrogen ved romtemperatur i 66 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og resten løst i EtOAc (100 ml) og vasket med saltvann (100 ml), og det vandige ekstraktet ble ekstrahert med DCM
25 (100 ml) og de organiske ekstraktene tørket ($MgSO_4$), kombinert og konsentrert *i vakuum*. Resten ble tritureret med EtOAc og det faste stoffet filtrert fra. Konsentrering av

filtratet ga en lys brun olje som ble absorbert på silika og renset ved SPE (Si, 50 g) eluert med en gradient av 1:1 EtOAc/cykloheksan-EtOAc som ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (2 g, 24 %), m/z 315,2[MH⁺].

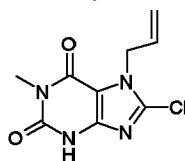
5

b) 8-klor-1-metyl-3-([2-(metyloksy)etyl]oksy)metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion

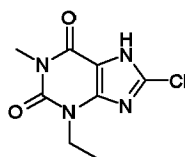


Til en løsning av 8-klor-3-([2-(metyloksy)etyl]oksy)metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (2 g, 6,37 mmol) i vannfri DMF (15 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (0,743 g, 7 mmol). Etter 10 min. røring ved romtemperatur ble metyljodid (0,44 ml, 7 mmol) tilsatt og røring fortsatte under nitrogen ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i *vakuum* og resten løst i EtOAc (100 ml) og vasket med saltvann (100 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet som ga tittelforbindelsen som en gyldenbrun olje (85 % ren) (2,98 g, kvant.), m/z 329,2[MH⁺].

c) 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion



Til en løsning av 8-klor-1-metyl-3-([2-(metyloksy)etyl]oksy)metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (2,9 g, 6,37 mmol) i dioksan (20 ml) og vann (20 ml) ble det tilsatt 5M HCl vandig (20 ml). Den resulterende blandingen ble varmet opp til 100 °C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i *vakuum*, resten ble løst i EtOAc (100 ml) og vasket med vann. Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Rensing ved SPE (Si, 20 g) eluert med 2:3 EtOAc/cykloheksan ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,04 g, 68 %). m/z 241,1[MH⁺].

d) 8-klor-3-etyl-1-metyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion

Til en løsning av 8-klor-1-metyl-7-(2-propen-1-yl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion
 5 (100 mg, 0,42 mmol) i vannfri DMF (3 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (58 mg, 0,54 mmol) og etter 10 min. røring ble etyljodid (0,043 ml, 0,54 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen i 90 timer. Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0,063 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonskaret evakuert og overstrømmet med nitrogen (x 3), morfolin (0,37 ml, 4,3 mmol) ble tilsatt og røring ved rom-
 10 temperatur under nitrogen fortsatte i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (25 ml) og vasket med 2M HCl vandig (25 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Rensing ved aminopropyl SPE (5 g), tilsetning av forbindelsen og vasking med MeOH før eluering av produktet med 5 % AcOH/MeOH ga tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (67 mg, 70 %).

15

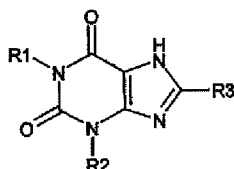
NMR; d_H (400MHz, d^6 -DMSO) 1,20 (t, 3H, J = 7Hz), 3,22 (s, 3H), 3,97(q, 2H, J = 7Hz), 14,46 (1H, br s); m/z 227,2[M-H]⁻.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel (I)

5



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

 R^1 er valgt fra: hydrogen eller metyl;10 R^2 er valgt fra: C_{4-6} usubstituert n-alkyl;og R^3 representerer klor.

2.

Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at R^2 er n-pentyl.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at
den er 8-klor-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion eller et farmasøytisk akseptabelt
20 salt derav.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
8-klor-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion eller et farmasøytisk
25 akseptabelt salt derav.

5.

Forbindelse ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
8-klor-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

30

6.

Forbindelse ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
8-klor-1-metyl-3-pentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

7.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som et medikament innen human eller veterinær medisin.

5 8.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av diabetisk dyslipidemi eller blandet dyslipidemi.

9.

10 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av type II diabetes mellitus.

10.

15 Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av diabetisk dyslipidemi, blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa, fedme, koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk nyresvikt, perifer vaskulær sykdom eller slag.

20

11.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av diabetisk dyslipidemi, blandet dyslipidemi, hyperlipoproteinemi, hyperkolesterolemi eller hypertriglyceridemi.

25

12.

Forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av type II diabetes mellitus.

30 13.

Forbindelse ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for behandling av type II diabetes mellitus.

14.

35 Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av type II diabetes mellitus.

15.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling
5 avdiabetisk dyslipidemi eller blandet dyslipidemi.

16.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av
10 diabetisk dyslipidemi, blandet dyslipidemi, hjertesvikt, hyperkolesterolemi, aterosklerose, arteriosklerose og hypertriglyceridemi, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulinresistens, hyperlipidemi, anoreksia nervosa, fedme, koronar arteriesykdom, trombose, angina, kronisk nyresvikt, perifer vaskulær sykdom eller slag.

15 17.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av diabetisk dyslipidemi, blandet dyslipidemi, hyperlipoproteinemi, hyperkolesterolemi eller hypertriglyceridemi.

20

18.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av type II diabetes mellitus.

25 19.

Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av type II diabetes mellitus.

20.

30 Farmasøytisk formulering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et eller flere fysiologisk akseptable fortynningsmidler, eksipienter eller bærere.

35

21.

Kombinasjon for administrering sammen eller separat, sekvensielt eller simultant i separate eller kombinerte farmasøytiske formuleringer, k a r a k t e r i - s e r t v e d at nevnte kombinasjon innbefatter en forbindelse ifølge et
5 hvilket som helst av kravene 1-6 sammen med et annet terapeutisk aktivt middel.

22.

Farmasøytisk formulering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter:

- 10 (iv) en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- (v) en eller flere aktive ingredienser valgt fra statiner, fibrater, gallesyrebindingsharpikser og nikotinsyre; og
- (vi) ett eller flere fysiologisk akseptable fortynningsmidler, eksipienter eller
15 bærere.